

詳細な家系調査により *BRCA1* 遺伝子病的バリエントが判明した 子宮体部漿液性癌の1例

樋口やよい¹⁾・泉谷 知明^{1), 2)}・氏原 悠介¹⁾・牛若 昂志³⁾・田代 真理²⁾・杉本 健樹²⁾・前田 長正¹⁾

- 1) 高知大学産科婦人科学教室
- 2) 高知大学医学部附属病院臨床遺伝診療部
- 3) 鹿児島大学産科婦人科学教室

A case of uterine serous carcinoma identified as a *BRCA1* pathogenic variant through a detailed family survey

Yayoi Higuchi¹⁾・Chiaki Izumiya^{1), 2)}・Yusuke Ujihara¹⁾・Takashi Ushiwaka³⁾
Mari Tashiro²⁾・Takeki Sugimoto²⁾・Nagamasa Maeda¹⁾

- 1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School
- 2) Clinical Genetics Department, Kochi Medical School Hospital
- 3) Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Medicine, Kagoshima University

近年、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian syndrome : HBOC) において、子宮体癌とくに体部漿液性癌の発症リスクが増加するとの報告がある。今回、*BRCA1*病的バリエントを有するHBOC家系において、同一のバリエント陽性が判明した体部漿液性癌既往の症例を経験した。症例は70歳、女性。20XX年に子宮体癌IVB期と診断され、化学療法 (DC療法) の後、子宮摘出術、両側付属器切除術、骨盤リンパ節生検を行い、術後DC療法を施行した。初回治療時の組織診断では亜型分類ができなかったが、20XX+1年に腔断端再発を認め、提出腫瘍の組織診断が漿液性癌であったことから、子宮体部漿液性癌と診断した。さらに20XX+3年に縦隔リンパ節腫大を認め、胸腔鏡下に摘出した。これも漿液性癌で、子宮体癌の再発と診断した。術後DC療法を施行し、現在も寛解状態を維持している。

姪が49歳で乳癌を発症し、当院臨床遺伝診療部を受診したことを契機に、姉が卵巣漿液性癌、母方叔母とその長女 (従姉妹) に乳癌の家族歴が判明した。別の従姉妹 (乳癌例の三女) に*BRCA1*病的バリエントが判明したため、姪は*BRCA*遺伝子検査を受け、同じ病的バリエントを認めた。この結果を聞き、20XX+5年に本例は当院臨床遺伝診療部で遺伝カウンセリングを受けた後、*BRCA*遺伝子検査を受けた。本例も同一のバリエントを認め、現在乳癌のサーベイランスを受けている。

本例は家系調査により遺伝子検査に至り、*BRCA1*病的バリエントを認め、子宮体部漿液性癌と*BRCA1*病的変異との関連が疑われた。子宮体部漿液性癌と*BRCA1/2*バリエントとの関連性はいまだ定まっていないが、RRSO施行時の子宮全摘併施の可否を検討するうえでも重要であり、今後の知見の集積が望まれる。

Recent studies have reported an increase in the risk of developing uterine serous carcinoma in patients with hereditary breast and ovarian cancer syndromes (HBOC). We report a case of uterine serous carcinoma associated with *BRCA1* mutation. A 70-year-old woman was diagnosed with uterine serous carcinoma. After receiving neoadjuvant chemotherapy, she underwent surgery and subsequent adjuvant chemotherapy. She had two episodes of relapse for which she underwent surgery and adjuvant chemotherapy and is currently in remission.

Her sister had serous ovarian cancer, whereas her niece, maternal aunt, and eldest daughter have a history of breast cancer. Her cousin was found to carry a *BRCA1* mutation, which prompted her niece to undergo genetic testing that showed the presence of the same mutation. The patient consulted the genetic department of our hospital, and the same mutation was found on *BRCA* testing.

A detailed family survey led to further genetic testing, which revealed a pathogenic *BRCA1* variant. An association between uterine serous cancer and the mutation was suspected; while the association between this cancer and *BRCA* mutations is still unclear, it is important to consider performing hysterectomy in combination with RRSO for patients with HBOC.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌症候群、子宮体部漿液性癌、*BRCA1/2*遺伝子病的バリエント、リスク低減卵管卵巣摘出術

Key words : hereditary breast and ovarian syndrome: HBOC, uterine serous carcinoma, pathogenic *BRCA1/2* variant, risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO

緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Syndrome: HBOC) は、生殖細胞系列の *BRCA1/2* 遺伝子病的バリエーションに起因し、常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性癌罹患性症候群であり、とくに乳癌および卵巣癌の発症リスクは極めて高くなることが知られている。1999年のHornreich G et al. の症例報告¹⁾以降、*BRCA1/2*バリエーションと子宮体癌、とくに体部漿液性癌との関連性についての報告が散見されるが、HBOCにおいて子宮体癌発症リスクが上昇するか否かは、いまだ一定の見解は得られていない。

今回、詳細な家系調査により*BRCA1*遺伝子に病的バリエーションを認めた子宮体部漿液性癌の症例を経験したので報告する。

症 例

年齢：70歳，女性
 主訴：下腿浮腫
 妊娠分娩歴：3妊3産
 既往歴：31歳 潰瘍性大腸炎，60歳 原発性胆汁性肝硬変，61歳 下肢静脈瘤
 家族歴：家系図参照 (図1)
 治療歴：20XX年に著明な下腿浮腫を認め近医内科を受診した。利尿薬を処方されたが浮腫は改善せず，腹部超音波検査で右水腎症を指摘されたため，近医泌尿器科へ紹介となった。CT検査で多発する骨盤部および鼠径リンパ節腫大を認め，悪性リンパ腫が疑われたため，当院

血液内科に紹介となった。FDG-PET/CT検査 (図2) で全身のリンパ節腫大にくわえ，腫大した子宮にも集積が認められ，さらに鼠径リンパ節生検の病理診断結果がadenocarcinomaであったことから，当科へ紹介となった。

子宮内膜組織診はadenocarcinoma, (endometrioid adenocarcinoma, G3疑い) であり，子宮体癌IVB期と診断した。全身のリンパ節転移を認めたため化学療法の方針となり，DC療法 (ドセタキセル70mg/m²・カルボプラチンAUC5) を開始した。DC療法が奏功し，5コース終了後のFDG-PET/CT検査 (図2) では，子宮およびリンパ節の集積はほぼ消失していた。MRI検査 (図3) では子宮は著明に縮小していたが，拡散強調像で一部高信号を認めた。そこで，腹式子宮全摘術，両側付属器切除術を行った。後腹膜腔の結合織が癒着化しており，リンパ節郭清は困難と判断し，リンパ節は一部の生検に留めた。摘出した子宮・両側付属器に肉眼的腫瘍を認めなかったが，組織診でviableなadenocarcinoma (図4) が確認できた。ただし，化学療法による修飾・変性が強く重型分類は困難であった。術後DC療法6コース施行後の画像検査で再発・転移を疑う病巣を認めず，寛解と判断した。

初回治療の1年後に腔断端再発を認め，摘出術を施行した。摘出腫瘍の組織診がserous carcinoma, high grade (図4) であったことから，初回治療時の組織診を再検討したところ一部に乳頭状増殖を示しており，子宮体部漿液性癌であったと判断した。術後はDC療法を6コース施行した。さらに20XX+3年に縦隔リンパ節転移を

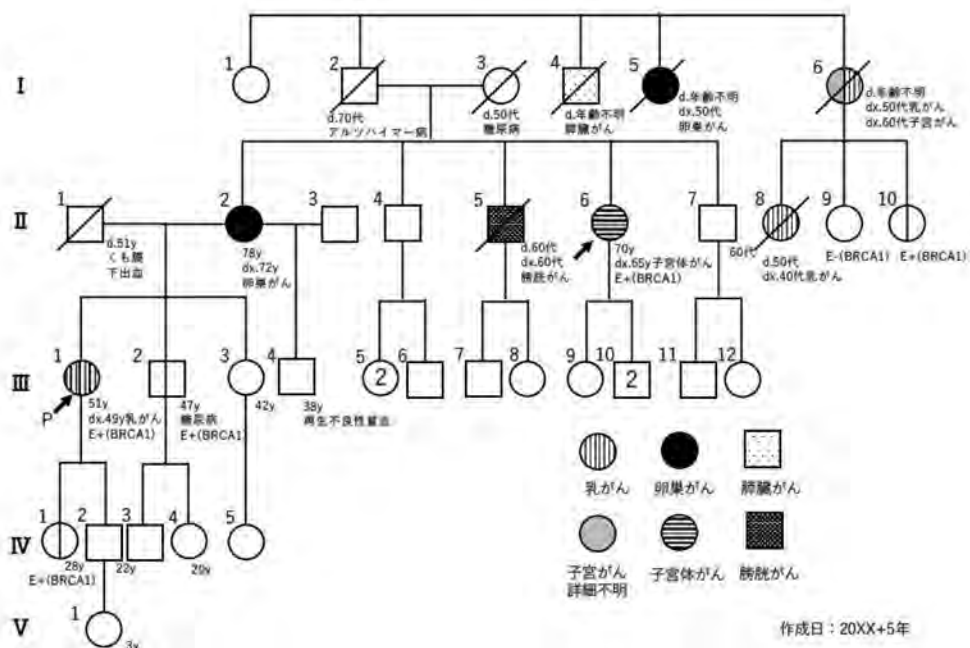


図1 家系図：Ⅲ-1が発端者である姪。本症例はⅡ-6

認め、胸腔鏡下に切除した。組織診は前回の腔断端腫瘍と同様のserous carcinoma, high gradeであり、術後DC療法を3コース施行した。現在、2回目の再発治療後から2年を経過したが、寛解状態を維持している。

20XX+4年に姪（家系図（図1）Ⅲ-1）が49歳で乳癌を発症し、母（本例の姉、Ⅱ-2）が卵巣漿液性癌に罹患していたことから、婦人科検診と遺伝学的検査を希望し、当科および当院臨床遺伝診療部を受診した。遺伝カウンセリングで詳細な家族歴を聴取したところ、姪だけでなく、母方叔母（Ⅰ-6）とその長女（本例の従姉妹、Ⅱ-8）も乳癌に罹患しており、乳癌の家系内集積が認められた。そこで、姪に対してBRCA1/2遺伝子検査を検討していたところ、別の従姉妹2人（Ⅱ-9とⅡ-10）が他施設でBRCA遺伝子検査を受けており、

うち1人の従姉妹（Ⅱ-10）がBRCA1病的バリエント陽性（c.4327C>T, ナンセンス変異）であったことが判った。直接従姉妹から検査結果を提供してもらい、姪は同病的変異の有無を調べ、同様の病的バリエント陽性であることを確認した。

姪のBRCA1病的バリエント陽性が判明したことから、本例の子宮体部漿液性癌においてもBRCA1病的バリエントの関与が懸念されたため、姪の同意を得たうえで本例に情報を提供し、遺伝カウンセリングを勧めた。20XX+5年に当院臨床遺伝診療部で遺伝カウンセリングを受け、BRCA遺伝学的検査を受検した。検査の結果は、姪と同一のBRCA1病的バリエント陽性であった。その結果をうけ、本例は当科での定期検診に併せて、当院乳腺外科外来で乳腺のサーベイランスを行っている。

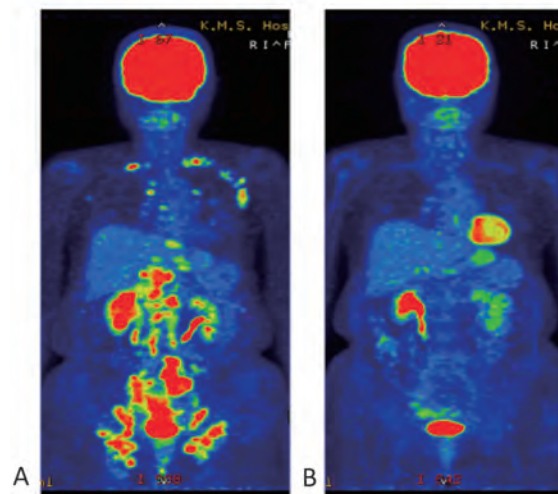


図2 FDG-PET/CT検査所見

- A: 治療前：腫大した子宮のFDG集積と全身のリンパ節（両側腋窩、縦隔、肝門部、腹腔動脈周囲、脾頭部周囲、腹部傍大動脈、腸間膜、両側閉鎖・外腸骨、両側鼠径）に集積を認めた。
 B: DC療法5コース終了後；治療前に認めた子宮および全身のリンパ節腫大はいずれも縮小し、有意な集積は認めなかった。

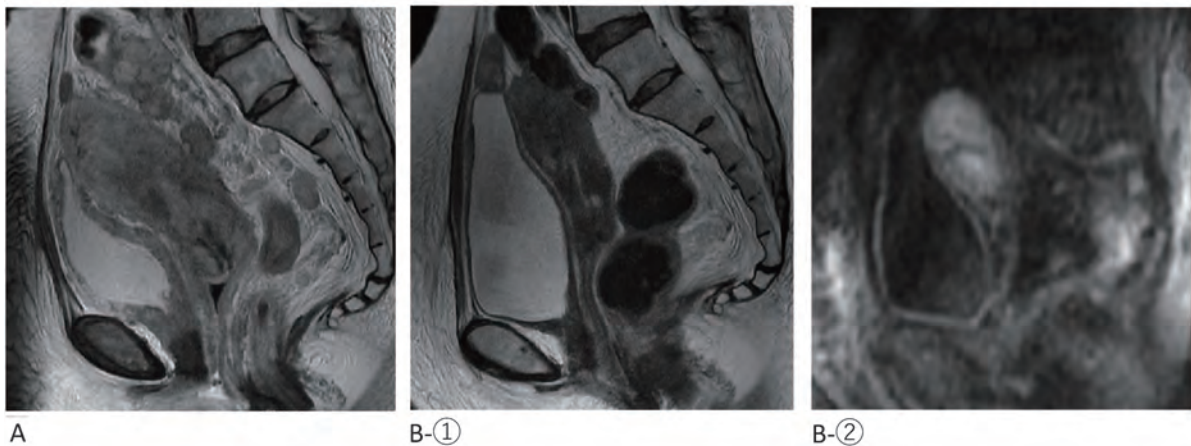


図3 MRI検査所見

- A: 治療前（T2W像）：子宮は全体的に腫大し、内膜と筋層の境界は不明瞭だった。
 B: DC療法5コース終了後（①T2W像、②拡散強調像）：子宮は著明に縮小していた①が、②で一部淡く高信号がみられ、病巣の残存が疑われた。

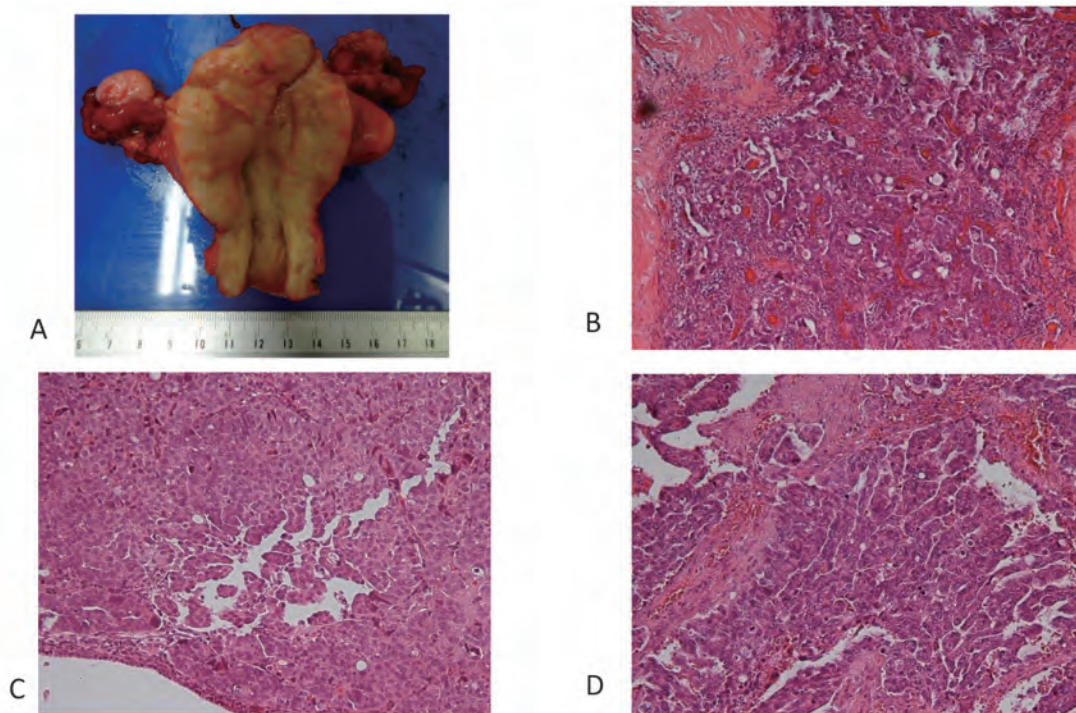


図4 手術摘出標本の肉眼所見と病理組織所見

- A: 子宮および両側付属器；肉眼的に明らかな腫瘍性病巣は認めなかった。
 B: 治療開始前の子宮内膜組織診の病理組織所見 (HE染色, ×400); adenocarcinoma, 一部, 乳頭状増殖を認める。
 C: 摘出した子宮 (内膜) の病理組織所見 (HE染色, ×400); adenocarcinoma, 一部, 乳頭状増殖を認める。
 D: 腔断端再発腫瘍の病理組織所見 (HE染色, ×400); serous carcinoma, high grade.

なお、検査前の遺伝カウンセリングでは長男が同席していたが、結果開示の際に来院したのは本人のみであった。3人の子供には本人から結果が伝えられており、各々に対する遺伝カウンセリングを調整中である。

考 察

HBOCにおける卵巣癌（卵管癌、腹膜癌を含む）の発症リスクは、*BRCA1*病的バリエント保持者で40%、*BRCA2*病的バリエント保持者で18%と非常に高率である²⁾。HBOCにおける卵巣癌の組織型としては漿液性癌が最も多いこともあり、*BRCA1/2*バリエントと子宮体部漿液性癌との関連性についていくつもの検討が行われている。

1999年にHornreich et al.が、*BRCA1*バリエント陽性の子宮体部漿液性癌症例を報告¹⁾したのが最初である。2004年にはLavie et al.³⁾が子宮体部漿液性癌症例20例中4例（20%）で*BRCA1/2*バリエントを認めたと報告した。さらに、子宮体部漿液性癌と*BRCA1/2*バリエントとの関連性について検討したmeta-analysis⁴⁾では、*BRCA1/2*バリエント保持者で子宮体部漿液性癌の有病率が高くなることが示され、とくに第1度近親者に乳癌または卵巣癌を認めるものや乳癌の既往例は子宮体部漿液性癌の発症リスクが高くなるとしている。その一方で、Goshen et al.⁵⁾は子宮体部漿液性癌56例のうち、乳癌既往例が11%、第1度近親に乳癌を有するもの

が29%と高率だったが、*BRCA1/2*バリエント保持者はいなかったと報告した。

また、子宮体部漿液性癌に限らず子宮体癌と*BRCA1/2*バリエントとの関連性について検討した報告も複数みられる。Levine et al.⁶⁾は、アシュケナージ系ユダヤ人において子宮体癌症例の*BRCA1/2*バリエント保持者の頻度は一般集団と同等であったとし、*BRCA1/2*バリエントは子宮体癌の発症リスクを上昇させないとした。しかし、800例を超える*BRCA1/2*バリエント保持者を対象とした2つの前方視的検討^{7) 8)}では、子宮体癌の標準化罹患比（standardized incidence ratio: SIR）は2.45-5.3であり、子宮体癌発症リスクが上昇するとしている。なかでもtamoxifen使用歴があるものではSIR11.6と著明に高値であった。以上のように、*BRCA1/2*バリエントと子宮体癌および子宮体部漿液性癌の関連については、いまだ一定の結論には至っていない。

一方、子宮体癌の約5%に遺伝的素因が関与しているといわれており⁹⁾、婦人科診療において、卵巣癌だけでなく子宮体癌症例においても詳細な家族歴の聴取は必要といえる。子宮体癌を発症する遺伝性腫瘍としてはLynch症候群、Cowden病やPeuts-Jeghers症候群がある。なかでも、Lynch症候群は最も多く、NCCNガイドライン『子宮体がん（2018年第1版）』¹⁰⁾で子宮内膜癌の病理学的評価としてミスマッチ修復（MMR）遺伝

子に関するユニバーサルスクリーニングが推奨されているように、子宮体癌と関連する遺伝性腫瘍ではLynch症候群がまず挙げられる。しかし、上記の遺伝性腫瘍や、一定の見解は得られていないものの本症例のようにBRCA1/2が関与する子宮体癌の可能性もある。そのため、家系調査により何らかの遺伝性腫瘍の可能性が示唆された場合は、遺伝診療の専門家と連携し、遺伝カウンセリングを行ったうえで、症例ごとに適切な遺伝学的検査を吟味したうえで選択することが望まれる。なお、その際は子宮体癌で保険適用が認められている遺伝学的検査はないことにも留意する必要がある。

BRCA1/2バリエント保持者における子宮体癌発症リスクの問題は、HBOC症例に対してリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) を行う際の子宮摘出の併施について検討するうえで重要な情報の1つである。

RRSOを受けたBRCA1/2バリエント保持者における子宮体癌の発症リスクについて前方視的に検討した2つの報告^{11) 12)}がある。Shu et al.¹¹⁾は、RRSO後のBRCA1/2バリエント保持者1083例のうち8例に子宮体癌が発症し、組織型別にみるとは類内膜癌は2例、O/E比 (observed to expected ratio) 0.55であったが、漿液性癌は5例、O/E比14.8であった。さらに漿液性癌5例のうち4例がBRCA1バリエント保持者だったことから、BRCA1バリエント保持者ではRRSOを施行する際に子宮全摘を検討する必要があるとしている。Saule et al.¹²⁾の検討でも、RRSO後のBRCA1/2バリエント保持者369例のうち2例のBRCA1バリエント保持者に子宮体部漿液性癌が発症し、O/E比は32.2であった。また、この2つの研究では、BRCA1バリエント保持者において70歳までに子宮体部漿液性癌に罹患する率は推計で2.6-3.0%になることが示された。

一方、BRCA2バリエント保持者に関しては、2005年にLavie et al.¹³⁾による子宮体部漿液性癌の症例報告があり、また前述のShu et al.の報告¹¹⁾でも子宮体部漿液性癌が1例認められているが、BRCA1バリエント保持者のような強い関連性は認められない。ただし、Beiner et al.の報告⁷⁾では、tamoxifen使用歴のあるBRCA2バリエント保持者で、類内膜癌のSIRが15.0と高いことが示されており、BRCA2バリエント保持者でも乳癌既発症者に対してRRSOを行う際には子宮摘出を検討する必要があると考える。

これらを踏まえ、NCCNガイドライン『乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価 (2019年第3版)』¹⁴⁾、日本産婦人科学会の『BRCA1/2遺伝子変異保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出に関する考え方 (2016年)』¹⁵⁾、日本婦人科腫瘍学会の『産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての

考え方 (2020年)』¹⁶⁾等のHBOC診療の診療指針では、いずれもRRSO施行時に子宮摘出を併施することは子宮体癌の発症リスク低減に繋がる可能性があるとしたうえで、RRSOを行う前にそのメリットとデメリットについて十分な説明を行う必要があると提言している。RRSOを施行時の子宮摘出併施のメリットは前述の通り子宮体癌発症リスク低減であるが、デメリットについても十分に検討する必要がある。日本産科婦人科内視鏡学会のアンケート調査¹⁷⁾によれば、腹腔鏡手術での合併症発生率は、子宮付属器切除の1.39%に比べ、子宮全摘では4.95%と高率だが、この調査における子宮全摘の対象は子宮筋腫等の疾患を有する症例であり、正常大の子宮に対する予防的手術であれば必ずしもこの数値は当てはまらないと考えられる。

2020年4月に乳癌既発症者のHBOCに対するRRSOが保険適用となり、今後RRSOを受ける症例が増加すると推察される。予防的な子宮全摘は当然保険適用ではないため、RRSO施行時に子宮全摘の併施する場合は、所属施設の倫理委員会等での承認は必須であり、また費用についても患者に説明する必要がある。なお、本例の姪においては、当院臨床倫理委員会の承認を受けて、RRSOと子宮全摘術を施行する予定である。

結 語

詳細な家系調査によりBRCA1遺伝子に病的バリエントを認めた子宮体部漿液性癌の症例を経験した。子宮体癌および子宮体部漿液性癌とBRCA1/2バリエントの関連性はいまだ議論の残るところだが、関連性が否定されるものではないため、子宮体癌とくに子宮体部漿液性癌の症例に対しては家族歴を詳細に聴取することが肝要と考える。ただし、子宮体癌における遺伝性腫瘍では、Lynch症候群、Cowden病やPeuts-Jeghers症候群の可能性を忘れてはならず、家系調査により何らかの遺伝性腫瘍の可能性が示唆された場合は、遺伝診療の専門家と連携し、遺伝カウンセリングを行ったうえで、症例ごとに適切な遺伝学的検査を十分に吟味し選択することが必要である。

文 献

- 1) Hornreich G, Beller U, Lavie O, Renbaum P, Cohen Y, Levy-Lahad. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. E Gynecol Oncol 1999; 75(2): 300-304.
- 2) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 10; 25 (11): 1329-1333.
- 3) Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G,

- Cohen Y, Keidar R, Sagi S, Lahad EL, Auslander R, Beller U. *BRCA* germline mutation in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 521-524.
- 4) de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, de Kroon CD, van Wezel T, van Asperen CJ, Smit VT, Dekkers OM, Bosse T. Linking uterine serous carcinoma to *BRCA1/2*-associated cancer syndrome; A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer* 2017; 72: 215-225.
 - 5) Goshen R, Chu W, Elit L, Pal T, Hakimi J, Ackerman I, Fyles A, Mitchell M, Narod SA. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol* 2000; 79(3): 477-481.
 - 6) Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L, Satagopan J, Offit K, Boyd J. Risk of endometrial carcinoma associated with *BRCA* mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 395-398.
 - 7) Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch HT, Friedman E, Sun P, Narod SA. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study: The risk of endometrial cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 7-10.
 - 8) Lee YC, Milne RL, Lheureux S, Friedlander M, McLachlan SA, Martin KL, Bernardini MQ, Smith C, Picken S, Nesci S, Hopper JL, Phillips KA; Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). Risk of uterine cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2017; 84: 114-120.
 - 9) Gruber SB, Thompson WD, and Cancer and Steroid Hormone Study Group. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 411-417.
 - 10) National Comprehensive Center Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms, ver1. 2018. NCCNガイドライン 日本語版 (2019) <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf> [2020.7.25]
 - 11) Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, Nathanson KL, Konner JA, Arnold AG, Bogomolny F, Dao F, Olvera N, Bancroft EK, Goldfrank DJ, Stadler ZK, Robson ME, Brown CL, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Blum JL, Neuhausen SL, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Eeles RA, Ganz PA, Barakat RR, Offit K, Domchek SM, Rebbeck TR, Kauff ND. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with *BRCA* mutations. *JAMA Oncol* 2016; 2(11): 1434-1440.
 - 12) Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, Houdayer C, Stoppa-Lyonnet D. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic *BRCA1/2* Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(2): 213-215.
 - 13) Lavie O, Ben-Arie A, Pilip A, Rennert G, Cohen Y, Feiner B, Auslander R. *BRCA2* germline mutation in a woman with uterine serous papillary carcinoma-case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2): 486-488.
 - 14) National Comprehensive Center Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, ver3. 2019. NCCNガイドライン 日本語版 (2019) https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf [2020.7.25]
 - 15) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. *BRCA1* または *BRCA2* (*BRCA1/2*) 遺伝子変異保持者に対するリスク低減 卵管卵巣摘出術 (Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy: RRSO) に関する考え方. 日産婦誌 2016 ; 68 : 1332-1334.
 - 16) 日本婦人科腫瘍学会がんゲノム医療, HBOC診療の適正化に関するワーキンググループ. 産婦人科における遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する保険診療についての考え方. 日本婦人科腫瘍学会 2020, https://jsgo.or.jp/news/news.html#idensei_2020318 [2020.6.20]
 - 17) 日本産科婦人科内視鏡学会調査普及委員会. 症例登録および合併症調査の結果報告. 日産婦内視鏡学会誌 2019 ; 35(2) : 40-53.

【連絡先】

樋口やよい

高知大学産科婦人科学教室

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

電話 : 088-880-5811 FAX : 088-880-5815

E-mail : yhiguchi@kochi-u.ac.jp