

BRCA1遺伝子の特殊な解釈を要するバリエントを有した進行卵巣癌 または卵管癌の一例

佐伯 綾香・手塚 聡・橋本 阿実・細部 由佳・深江 郁
黒田 亮介・原 理恵・西村 智樹・田中 優・伊藤 拓馬
加藤 慧・堀川 直城・清川 晶・楠本 知行
福原 健・中堀 隆・長谷川雅明・本田 徹郎

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 産婦人科

A case of advanced ovarian or tubal cancer with the *BRCA1* gene mutation

Ayaka Saeki・Satoshi Tezuka・Ami Hashimoto・Yuka Hosobe・Kaoru Fukae
Ryosuke Kuroda・Rie Hara・Tomoki Nishimura・Yu Tanaka・Takuma Ito
Kei Kato・Naoki Horikawa・Hikaru Kiyokawa・Tomoyuki Kusumoto
Ken Fukuhara・Takashi Nakahori・Masaaki Hasegawa・Tetsuro Honda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurashiki Central Hospital

オラパリブは、*BRCA*に病的バリエントを有する卵巣癌での初回化学療法後の維持療法として使用されている。それに伴い、コンパニオン診断として*BRCA*遺伝学的検査が実施されている。今回、進行卵巣癌または卵管癌患者においてBRACAnalysis[®]（ミリアド・ジェネティクス）を行い*BRCA1*バリエントを認めたと、特殊な解釈を要する病的バリエントであるため初回治療においてオラパリブが適応外となった症例を経験した。患者は69歳の女性。左肩の硬結を主訴に近医を受診した。画像検査で全身のリンパ節腫大を指摘され、当院内科を受診した。左鼠径部リンパ節生検を行ったところ漿液性癌が検出され、精査の結果卵巣癌または卵管癌IVB期（cTXN1M1）と判断された。BRACAnalysis[®]を行ったところ、バリエント（*BRCA1* c.5096G>A p.Arg1699Gln: R1699Q）は特殊な解釈を要するため、初回治療の維持療法には不適格と判断された。カルボプラチン+パクリタキセル（TC）+ベバシズマブ（Bev）療法を6サイクル施行し、Bev維持療法を施行していたが、TC+Bev終了から8か月後に腹膜播種再発を認めた。その後TC療法を再開したが、5サイクル実施後に脳梗塞を発症したため、TC療法を中断しPARP阻害剤による維持療法を導入することができなかった。その後、全身状態が悪化し死亡に至った。R1699Qバリエントは乳癌卵巣癌発癌リスクがあるため、四女に遺伝カウンセリングを実施し、シングルサイトで*BRCA*検査を実施したところ、R1699Qバリエントを認めたと、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast Ovarian Cancer: HBOC）に準じた健康管理を勧めた。*BRCA*バリエントを認めてもオラパリブを使用できないことがある。

We report a case of a patient with ovarian or fallopian tube cancer who was positive for *BRCA1* mutations but for which olaparib could not be used. The patient was a 69-year-old woman presenting to the hospital with a complaint of feeling a lymph node in the left supraclavicular fossa. After careful examination, it was determined that she had stage IVB ovarian or fallopian tube cancer, and chemotherapy with TC+Bev was started. A *BRCA* test was performed, and the result was positive; however, the mutation (*BRCA1* c.5096G>A p.Arg1699Gln: R1699Q) required special interpretation. We decided not to use olaparib as a maintenance therapy after the initial treatment. At the time of recurrence, we again did not use it as a maintenance therapy because rehabilitation for the cerebral infarction was preceded. Those with mutations in *BRCA1/2* are known to have an increased risk of developing breast cancer and ovarian cancer, but the risk of the R1699Q mutation is said to be moderate. Careful judgment is required regarding the use of olaparib for specific genetic mutations.

キーワード：オラパリブ, *BRCA1*病的バリエント, 卵管癌, 卵巣癌

Key words: olaparib, special interpretation *BRCA1* variant, R1699Q, ovarian cancer

緒言

PARP阻害薬であるオラパリブは、本邦では2018年1月にプラチナ感受性再発に対する維持療法として承認された。また2019年6月に、*BRCA*遺伝子病的バリエント

陽性の卵巣癌患者に対して初回化学療法後の維持療法としてオラパリブが使用可能となった。それに伴い、コンパニオン診断として*BRCA*遺伝学的検査が実施されている¹⁾。一般に、遺伝子変異は多様であり、特殊な解釈を要するバリエントも存在する。今回、進行卵巣癌または

卵管癌患者においてBRCA1病的バリエント陽性であったが、特殊な解釈を要するバリエントであったため、オラパリブ適応外と判断された症例を経験したので報告する。

症 例

【年齢】69歳，女性

【既往歴】不整脈（約1年前から内服加療中）糖尿病（無治療）

【妊娠分娩歴】5妊4産 自然流産1回

【家族歴】父（死亡），母（死亡），子供4人（いずれも女性），同胞は姉2人（異父，一卵性双生児）・弟。夫70歳。本人の母に膵臓癌の既往あり（発症年齢，死亡原因ともに不明）。家系図（図1）参照

【月経歴】50歳ごろ閉経，以降不正出血なし

【内服】抗不整脈薬，抗不安薬

【現病歴】自身で左鎖骨上窩に腫瘤を触知したことを主訴に近医内科を受診し，胃癌のリンパ節転移の疑いで当

院消化器内科を紹介受診した。上部消化管内視鏡検査で腫瘍性病変は確認されず，造影CTにて全身のリンパ節腫大を指摘され，悪性リンパ腫が疑われ血液内科に紹介された。左鼠径部リンパ節生検を行った後，免疫染色が行われ，CK7/CK20，CDX2，p53は陰性，WT-1，PAX8，p16は強陽性であった。婦人科由来の漿液性癌と診断され，卵巣癌または卵管癌によるリンパ節転移が疑われ精査目的にX年6月に当科へ紹介となった。

経膈超音波では，両側付属器に多房性腫瘤，Douglas窩に腹水の貯留を認め，腫瘍マーカーはCA125：70 U/mL，CA19-9：<2.0 U/mL，CEA 1.7 ng/mLとCA125の上昇を認めた。MRI検査では両側付属器にT2強調像と拡散強調像で高信号を示す腫瘤を認めた。右付属器の腫瘤は小さく，これに関しては転移あるいは播種が疑われた。PET-CTでは左鎖骨上，縦隔，傍大動脈リンパ節，両側鼠径リンパ節にかけて多数の結節状高集積を認め，多発リンパ節転移と考えられた（図2，図3）。上行結腸左側にもFDG集積があり腹膜播種が疑

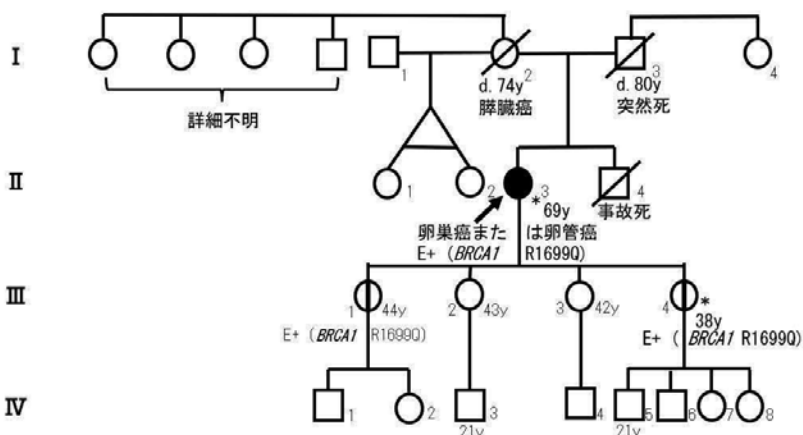


図1 家系図（本人に自然流産の既往あるが時期不明のため未記載）X年11月聴取
*は当院で診察・遺伝子検査を実施したことを示す

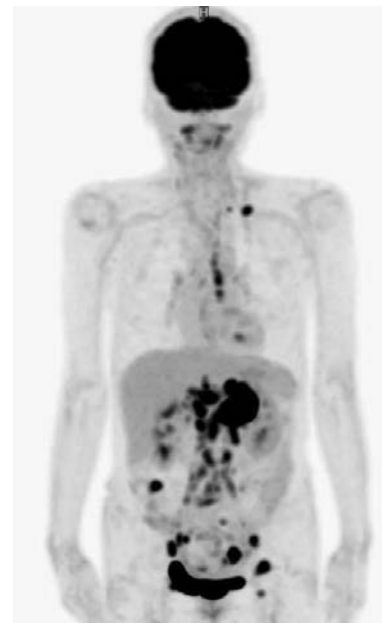


図3 診断時PET-CT
左鎖骨上・鎖骨下リンパ節，胸腹部大動脈周囲，両側閉鎖節・外腸骨節，両側鼠径を含む多数のリンパ節腫大を認め，多発リンパ節転移と判断

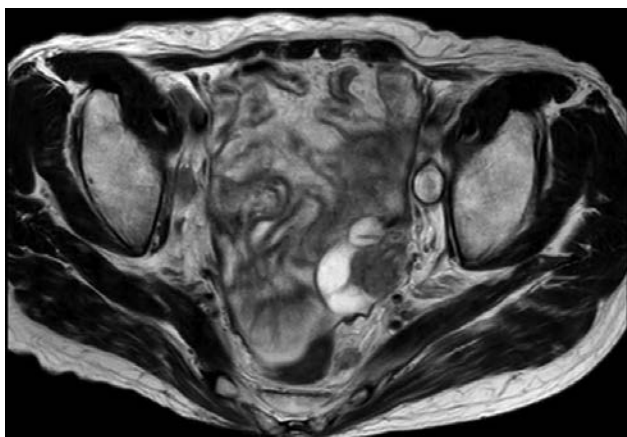


図2 診断時MRI（T2強調像）
左付属器に腫瘤を認める。右付属器にも小さいながら同様の病変を認めており，右付属器は転移あるいは播種の疑い

われた。卵巣癌または卵管癌cTXN1M1 stageIVB期（本症例では手術未施行のため、以後も卵巣癌または卵管癌と記載する）としてカルボプラチン（AUC 5）＋パクリタキセル（180 mg/m²）（TC療法）＋ベバシズマブ（15 mg/kg）（Bev）での化学療法が6月から開始され、6サイクル施行された。X年8月にBRACAnalysis[®]（ミリアド・ジェネティクス）が実施され、BRCA1病的バリエーション陽性であるものの特殊な解釈を要するバリエーション（BRCA1 c.5096G>A p.Arg1699Gln：R1699Q）であった。本人とキーパーソンである四女に対する遺伝カウンセリングにおいて、BRCA1病的バリエーションが陽性であること、ただし特殊なバリエーションであり、この変異に対するオラパリブを使用したデータが不十分であるため初回治療後の維持療法としては適応外であること、同様の変異を血縁者が有する可能性があることを説明した。初回治療終了後、CA125は17 U/mLに低下し、病変は縮小し、部分奏功（Partial Response：PR）と判断した。腫瘍減量手術を検討したが、化学療法開始後から心房細動による心不全が増悪したことや患者の希望を踏まえ、手術を行わずBev維持療法を継続することとした。

初回化学療法終了から8か月後、維持療法を16サイクル施行した時点でCA125が54 U/mLに上昇し、PET-CTで多発リンパ節転移、左付属器原発巣にFDGの集積を認め、再発と診断した。手術の希望はなく、プラチナ感受性再発と判断しTC療法再開の方針とし、BRCA1バリエーションを有するプラチナ感受性再発に対しプラチナ製剤を含むTC療法で奏功した後にPARP阻害剤による維持療法を導入する方針とした。TC療法を5サイクル施行した時点で、CA125は40 U/mLに低下、再発病変の縮小を認めPRと考えられた。TC療法6サイクル終了後にオラパリブによる維持療法を開始予定としていたが、左片麻痺や左半側空間無視を認め、急性期脳梗塞と診断され、組織型プラスミノゲンアクチベータ（tissue Plasminogen Activator：tPA）静注療法、緊急血栓回収が施行された。リハビリが開始となりTC療法を6サイクル完遂することができず、PARP阻害剤を導入することができなかった。

X＋1年12月にリハビリ転院先で転倒し日常生活活動度（Activities of Daily Living：ADL）が悪化した。腹膜播種やリンパ節転移の再増大を認め進行（Progressive Disease：PD）となった。Performance Status不良のため化学療法の適応はなくBSC（Best Supportive Care）の方針となり在宅緩和医療に移行し、X＋2年7月に自宅で死去した。経過を図4に示す。

血縁者に関しては、結果説明の際同席していた四女がX年11月に当院遺伝診療部において再度遺伝カウンセリングを受けた。姉妹が母親と同じ変異を持つ確率は1/2であること、文献的に発癌リスクは中間型と位置付けられることが伝えられた。四女は自費によるBRCA1シングルサイトの遺伝子検査を希望したため施行したところ、同様のバリエーションを認めた。また、四女の話によると詳細不明ながら長女にも遺伝学的検査（当院では長女に対しては遺伝カウンセリングも検査も行っていない）が実施され、同様のバリエーションを認めたとのことであった。これらの姉妹にはHBOCに準じた健康管理が勧められることが伝えられた。

考 案

本邦で行われたCHARLOTTE試験²⁾によると、日本人卵巣癌患者における生殖細胞のBRCA1/2に病的バリエーションを持つ確率は14.7%であり、BRCA1：9.9%、BRCA2：4.7%、他の報告によると最も多いvariantはBRCA1遺伝子ではc.188T>A³⁾とされているが、BRCA1遺伝子R1699Q変異の頻度はこれらの報告には含まれておらず不明である。

進行卵巣癌においてBRACAnalysis[®]の結果報告書には、病的バリエーションあり（deleterious）または病的バリエーション疑い（suspected deleterious）を変異陽性としてHBOCと診断する。また、陰性であれば、病的バリエーションなし（negative）としてHBOCは否定される。そのほか、臨床的意義不明なバリエーション（Variant of Uncertain Significance：VUS）が記載されることもある。ゲノムのバリエーションは、標準塩基配列と比較して表記する。標準塩基配列は、一人の模範的な人類が持

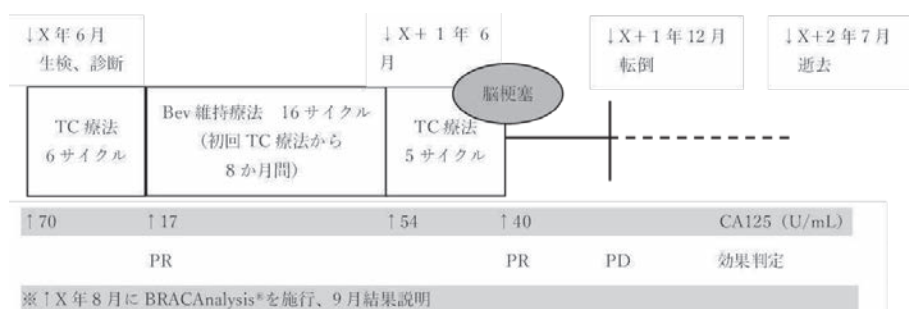


図4 診断治療経過

つ正常なゲノム配列ではなく、主に白人の集団中で半数以上の個体に存在するcommon variantを寄せ集めた人工的な配列である。したがって、標準塩基配列と異なっても遺伝性疾患を意味するとは限らない⁴⁾。つまり、生殖細胞系列の遺伝子検査においてVUSは一定頻度で認められるが、臨床的な取扱いに難渋すること、施設によって取り扱いに不均一性が生ずるため、ミリアド社によるVUS率を低減する試みがなされている。その結果、2005年にはアジア人の14.4%であったVUS率は2020年には4.6%と大幅に減少した⁵⁾。今回、本症例に認められた*BRCA1* c.5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) 変異はVUSではなく、Suspected deleterious with special interpretation (特殊な解釈を要する病的変異疑い)と報告された。ClinVar⁶⁾においてはこのバリエーションに関するinterpretationはpathogenic (病原性あり)と記述されている。一般に*BRCA1/2*病的バリエーションであれば70歳での累積発症リスクは乳癌で56~87%、卵巣癌で27~44%とされている⁷⁾。Moghadasi et al.の文献⁸⁾によると、R1699Q変異を持つ女性は70歳における累積発症リスクは乳癌で20%、卵巣癌で6%であり明らかな病的バリエーションを持つ集団に比べると累積発症リスクは低い、一般集団の累積リスク(乳癌12%、卵巣癌1-2%)⁹⁾と比べると高いため、R1699Q変異を保持する場合は、中間リスクに分類される。浸透率は低いものの、一般集団よりは高い発症リスクを有することから、R1699Qバリエーションを有する長女と四女には通常のHBOC患者同様のサーベイランスを要すると考えられる。一方で、このバリエーション保持者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術(Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy: RRSO)やリスク低減乳房切除術(Risk Reducing Mastectomy: RRM)が有効である可能性はあるが、その効果は明らかではない。当該バリエーションは病的バリエーションではあるが、浸透率は低く、またオラパリブに対する反応性についても不明瞭である(後述)ことから、VUSではなく「特殊な解釈を要する病的変異疑い」とされたと考えられる。

進行卵管癌に対するPARP阻害剤の効果の推定には腫瘍の相同組換え修復機能の喪失(Homologous Recombination Deficiency: HRD)の有無が参考になる。本症例はmyChoice診断システムを用いた検査が保険適応になる以前の症例であることからHRDの有無を調べることはできなかった。

R1699Qバリエーションは、*BRCA* C末端溝に位置し、蛋白のリン酸化、活性に影響する可能性が高いため、*BRCA1*の機能を喪失しHRDとなることが推測される。しかし、R1699Qバリエーションを有する細胞株の基礎実験では*BRCA1*蛋白の機能がある程度保持されていることが報告されている¹⁰⁾。また、他の報告ではAssay of Site-

Specific HR activity (ASHRA)という相同組み換え修復(HR)活性アッセイを行い¹¹⁾、R1699Qバリエーションは野生型*BRCA1*と比較して63%のHR活性を有しており、HR活性がある程度維持されていることが示されている。

R1699Qバリエーションを有する卵巣癌患者にオラパリブを使用した1例の臨床経過の報告¹²⁾では、myChoice[®]CDx (ミリアド・ジェネティクス)が実行され、ゲノム不安定性スコア(Genomic Instability Status: GIS)が50であり、カットオフ値42よりも高かった。FoundationOne CDx[®]の結果は*CDKN2A/B*損失、および発癌性変化として*BRCA1* R1699Qバリエーションを示し、ヘテロ接合性の損失(Loss of Heterozygosity: LOH)スコアは20(カットオフ値16)であり、重要性が不明な5つのバリエーション(*CHEK2* C124Y, *GATA6* E51K, *NSD2* K361Q, *PDGFRB* R685C, *WT1* Q161H)を検出していた。プラチナ感受性の原発性腹膜癌再発(腹膜播種)にTC療法のうち維持療法としてオラパリブを投与しているが、HRD陽性であったにもかかわらず5か月で病気の進行が確認されており、オラパリブでの無増悪生存期間が短かったとされ、オラパリブの効果が限定的であったとされる。これらの報告から、本症例では*BRCA1*変異陽性でHRDに分類される可能性が高いにも関わらず、オラパリブを使用しても予後延長に寄与しなかったかもしれない。また同報告ではプラチナ感受性の再発例にTC療法を行ったうえで、プラチナ製剤への反応はわずかであったとしている。本症例ではTC療法後のBev維持療法中に再発を認めTC療法を再開しており、その後は脳梗塞発症のためオラパリブは使用しなかった。これをプラチナ感受性再発と判断していたが、再発時に文献12を参照しプラチナ製剤やオラパリブへの反応性を参照できなければ、臨床的にはプラチナ製剤抵抗性再発と考えて交差耐性のない単剤治療とBevの併用療法を施行する方法も検討できたと思われる。実際には本症例は文献12の発表前のものであり、プラチナ感受性再発であると判断していた。

今後、遺伝子パネル検査や*BRCA*検査のデータが蓄積されることにより、本邦におけるR1699Qバリエーション陽性者の割合や、同バリエーションを有する症例に対するPARP阻害剤の薬剤感受性に関する追加報告が待たれる。

遺伝カウンセリングに関しては、本人のバリエーション判明時にまず本人と、キーパーソンである四女に対して、当科と当院遺伝診療部担当医より結果説明を行った。文献8を参考に、*BRCA1*遺伝子にバリエーションが見つかったが発症リスクは中間型と位置付けられていること、オラパリブの適応はないこと、血縁者に同様のバリエーションを認める可能性があり、希望する場合は遺伝子検査を受けることができると説明した。その後四女から遺伝子検

査を希望する旨の申し出があり施行したところ、本人と同様のバリエントを認めた。その際は四女に対して遺伝診療部より、発癌リスクが中間型であることを再度説明し、加えて四女の姉妹がバリエントを保有する確率について、今後のデータ蓄積によっては解釈が変わる可能性がある点も言及した。四女からは、詳細不明ながら長女（四女の長姉）が同様のバリエントを認めたことと申告があった。当科からは一般的なBRCAバリエント保有患者のサーベイランスに関して説明した。患者も医師も、遺伝子検査施行時には、結果が病的バリエントあり、もしくは病的バリエント疑いであれば、オラパリブが使用可能であると同時にHBOCの診断となる、VUSや病的バリエントなしとの結果であればオラパリブは使用できない且つHBOCではない、と考えていた。結果がオラパリブ適応外でありながら、HBOCの可能性は残るという、予期せぬものであったことで、どのように説明するか産婦人科、遺伝診療部ともに担当医は苦悩した。最終的には文献を参考に、病的バリエントはありHBOCの可能性もあるがオラパリブの適応がない特殊な例である、ということの説明するに至った。遺伝子検査施行前に、稀ではあるが特殊な解釈を要する変異が発見される可能性についても言及しておくことが望ましい。また、遺伝診療部と適切な連携ができるよう体制を整備しておく重要性を痛感した。

結 語

卵管癌においてBRCA1バリエント陽性であるにも関わらず、PARP阻害薬を使用できなかった症例を経験した。このバリエントのPARP阻害薬に対する感受性はいまだ不明な点が多いことから、今後さらなる研究が望まれる。バリエントは多岐にわたるが、「特殊な変異」と報告のあった際には、既報を吟味したうえでオラパリブの適応を慎重に判断し、患者に説明する必要がある。

謝 辞

本論文の作成にあたり、倉敷中央病院遺伝診療部主任部長 二宮伸介氏にご指導を賜りました。深謝申し上げます。

利益相反なし

文 献

- 1) 青木大輔. 卵巣癌患者に対してコンパニオン診断としてBRCA1あるいはBRCA2の遺伝学的検査を実施する際の考え方. 公益社団法人日本婦人科腫瘍学会. 2020, <https://jsgo.or.jp/opinion/02.html> [2023.05.25]
- 2) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, Tsuda H, Watanabe Y, Yoshihara K, Sugiyama T. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer; Characterizing the cross-sectional approach to ovarian cancer genetic testing of BRCA (CHARLOTTE). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29(6): 1043-1049.
- 3) Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8(68): 112258-112267.
- 4) 日本がん治療認定医機構 教育委員会 編集, 発行. がん治療認定医教育セミナーテキスト, 第17版. 東京都, 2023; 7-8, 68.
- 5) ミリアドにおける臨床的意義が不明のバリエント (VUS) 低減のためのアプローチ. ミリアド・ジェネティクス合同会社. 2023, <https://myriadgenetics.jp/vus/> [2023.12.18]
- 6) ClinVar. National Library of Medicine. NM_007294.4 (BRCA1): c.5096G>A (p.Arg1699Gln) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/37636/> [2023.12.20]
- 7) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構編. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン, 2021年版. 東京都: 金原出版, 2021; 2.
- 8) Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, Janssen LA, Borg Å, Ehrencrona H, Paulsson-Karlsson Y, Wappenschmidt B, Engel C, Gehrig A, Arnold N, Hansen TVO, Thomassen M, Jensen UB, Kruse TA, Ejlersen B, Gerdes AM, Pedersen IS, Caputo SM, Couch F, Hallberg EJ, van den Ouweland AM, Collée MJ, Teugels E, Adank MA, van der Luit RB, Mensenkamp AR, Oosterwijk JC, Blok MJ, Janin N, Claes KB, Tucker K, Viassolo V, Toland AE, Eccles DE, Devilee P, Van Asperen CJ, Spurdle AB, Goldgar DE, García EG. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet* 2018; 55(1): 15-20.
- 9) Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. *GeneReviews* 1998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/> [2023.12.18]

- 10) Lovelock PK, Spurdle AB, Mok MTS, Farrugia DJ, Lakhani SR, Healey S, Arnold S, Buchanan D, kConFab Investigators, Couch FJ, Henderson BR, Goldgar DE, Tavitgian SV, Trench GC, Brown MA. Identification of *BRCA1* missense substitutions that confer partial functional activity: potential moderate risk variants? *Breast Cancer Research* 2007; 9.
- 11) Endo S, Yoshino Y, Shirota M, Watanabe G, Chiba N. *BRCA1/ATF1*-mediated transactivation is involved in resistance to PARP inhibitors and cisplatin. *Cancer Research Communications* 2021; 1(2): 90-105.
- 12) Saito A, Tanioka M, Hirata M, Watanabe T, Odaka Y, Shimoi T, Sudo K, Noguchi E, Ishikawa M, Yonemori K. Case report: Response to platinum agents and poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor in a patient with *BRCA1* c.5096G>A (R1699Q) intermediate-risk variant. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 32: 100587.

【連絡先】

佐伯 綾香

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院産婦人科
〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

電話：086-422-0210 FAX：086-421-3424

E-mail：tlazom.39.whine@gmail.com