

症例報告

当院初のリスク低減乳房切除術と リスク低減卵管卵巣切除術を施行した *BRCA* 変異陽性乳癌患者の 1 例

小野 寿子^{*1,4}, 森 泰輔², 小西 英一³, 北脇 城², 田口 哲也¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

³京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

⁴京都府立医科大学大学院医学研究科創薬医学

Our Hospital's First Case of Contralateral Risk-Reducing Mastectomy and Bilateral Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for a Germline *BRCA* Pathogenic Variant After the Treatment of Breast Cancer

Hisako Ono^{1,4}, Taisuke Mori², Eiichi Konishi³, Jo Kitawaki² and Tetsuya Taguchi¹

¹Department of Endocrine and Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Obstetrics and Gynecology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

³Department of Surgical Pathology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

⁴Department of Drug Discovery Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

症例は 50 代女性。乳癌の診断後、家族歴から遺伝性乳癌を心配され、当院内分泌・乳腺外科の遺伝外来を受診された。遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）に関する情報提供を行い、遺伝相談室を紹介した。夫婦で遺伝カウンセリングを受けた後、*BRCA* 遺伝学的検査を希望され、結果 *BRCA2* に病的変異が認められた。相談を重ねた上で患者は当院での対側リスク低減乳房切除術とリスク低減卵管卵巣切除術を希望された。当院では施行経験がなかったため、院内体制を整備し、今回当院初のリスク低減乳房切除術とリスク低減卵管卵巣切除術を施行した。

キーワード：遺伝性乳がん卵巣がん症候群，HBOC，*BRCA*，リスク低減乳房切除，リスク低減卵管卵巣切除術。

令和元年 8 月 30 日受付 令和元年 10 月 23 日受理

*連絡先 小野寿子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

現・分子診断・治療医学

hisako-o@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.01.009

Abstract

We report a female patient in her fifties. After she was diagnosed with breast cancer, she became worried about hereditary breast cancer because of her family history. She visited as an outpatient in the Division of Endocrine and Breast Surgery for genetic counseling. We explained hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) and referred her to the Department of Genetic Counseling. She and her husband received the counseling, and at last, she requested to have a *BRCA1/2* genetic test. Based on the test result, she was found to harbor a pathogenic *BRCA2* variant. After several genetic counseling sessions, the patient elected to have operations of contralateral risk-reducing mastectomy and risk-reducing salpingo-oophorectomy at our hospital. We had never performed the risk-reducing operations for a patient with HBOC in our hospital, so we set up a system for the operations, and we successfully carried them out for the first time.

Key Words: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC, *BRCA*, Risk-reducing mastectomy, Risk-reducing salpingo-oophorectomy.

背 景

乳癌の約10%は遺伝性乳癌であることが知られており、その原因遺伝子として生殖細胞系列 *BRCA1/2* 遺伝子変異が最も高頻度である。*BRCA1/2* 遺伝子変異があると乳癌だけでなく卵巣癌、前立腺癌、膝癌のリスクが高いことが知られている¹⁾。このような遺伝子変異を有していることを遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome, HBOC)、または *BRCA*-related breast and/or ovarian cancer syndrome という。

2018年乳癌診療ガイドラインでは「*BRCA* 遺伝子変異をもつ乳癌既発症者における対側リスク低減乳房切除 (contralateral risk-reducing mastectomy, CRRM) は、乳癌発症リスク低減効果のみならず、全生存率改善効果が認められていることから、本人の意思に基づき遺伝カウンセリング体制などの環境が整備されている条件下で実施を強く推奨する。」と示されている²⁾。しかし予防的乳房切除 (RRM) は現在、保険適用外手術であるため、通常診療にて本手術を容易に行うことはできない (校正時追記参照)。

症 例

50代女性。

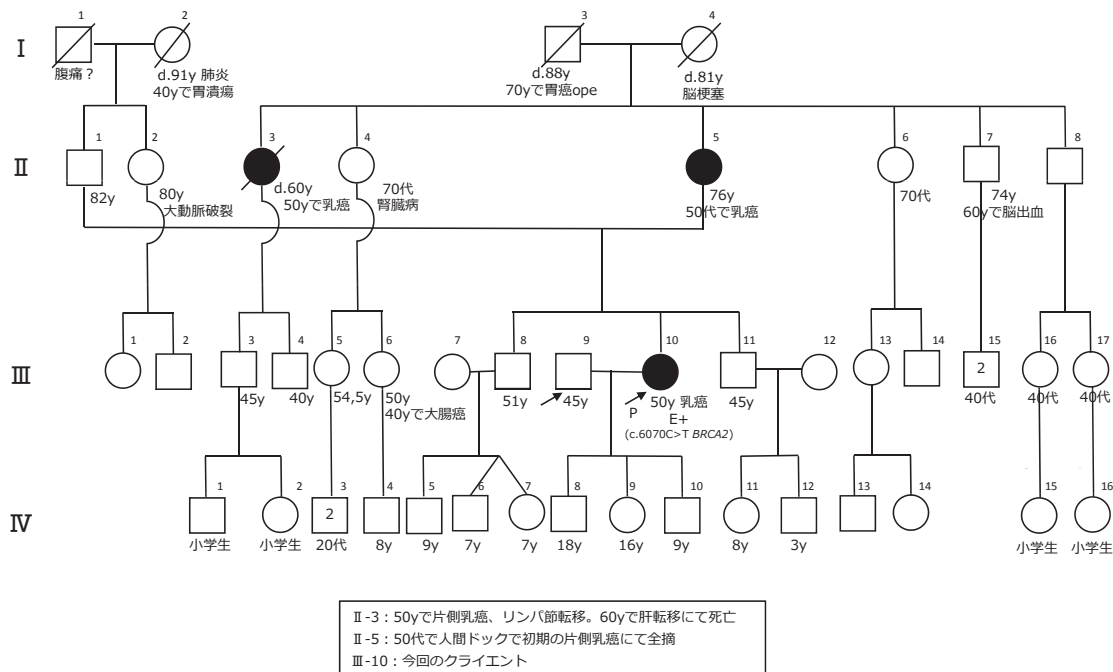
現病歴：右乳房腫瘍を自覚され、前医受診にて右乳癌 (トリプルネガティブ乳癌) の診断となる。当院にて右乳癌に対して右乳房切除を施

行後、術後抗癌剤治療を行っていた。抗癌剤治療中、家族歴から遺伝性乳癌を懸念され、化学療法部の薬剤師、がん認定看護師の紹介にて内分泌・乳腺外科に新設した遺伝専門外来を受診された。外来にて遺伝性乳癌、HBOCについて説明を行った。NCCNガイドラインに準ずるHBOCの特徴として、60歳未満のトリプルネガティブ乳癌であること、家族歴があることが合致していた。海外のガイドライン上は遺伝学的検査を行うための基準を満たしているが、日本では自費検査であることや、検査により生じうるメリット、デメリットをあげた。外来受診後、夫婦で *BRCA* 遺伝学的検査に関して熟考された。その後、*BRCA* 遺伝学的検査を希望し、夫と遺伝相談室に来談された。認定遺伝カウンセラーらとともに遺伝カウンセリングを行い、検査を施行した。Myriad社による検査の結果、*BRCA2* c.6070C>T (p.Gln2024*) に病的変異が認められた。

既往歴：特記事項なし

月経歴：乳癌術後抗癌剤治療による化学閉経
家系図：認定遺伝カウンセラーらが遺伝相談室にて初回相談時にクライアントから聴取し作成した (図1)。その後、追加情報なし。

経過：遺伝相談室にてクライアントに検査結果を開示した。確認された遺伝子変異についての報告 (ClinVar等のデータベース検索結果や文献報告) や、本人の今後のサーベイランスや予防切除に関する情報を提供した。また血縁者



2018年x月 第1回遺伝カウンセリングにて聴取

図1 家系図

への影響や今後の血縁者の対応について相談し、精神的な負担に対するサポートは臨床心理士に介入していただいた。検査結果開示後、患者は遺伝専門外来での数回の遺伝カウンセリングを経て、その経過の中で対側リスク低減乳房切除 (CRRM) とリスク低減卵管卵巣切除 (RRSO) を希望された。またいずれの手術も保険適用外であったことから入院費や麻酔費用などの軽減を理由に同時手術を希望された。当時、当院ではこれらの予防切除術を施行したことがなかった。しかしいずれの手術も *BRCA* 変異陽性者にとってガイドライン上推奨されており、当院でもクライアントの希望があれば体制を整えるべきであるため、本症例の手術施行に向けて体制整備を行った。RRSO に関しては臨床試験として 2017 年度に本学医学倫理審査委員会承認されており³⁾、施行できる体制があった。一方、予防的乳房切除 (RRM) は乳房再建と同時に進められることが多いが、形成外科との調整がハードルとなり、当院では臨床試

験として行える状況になかった。本症例は乳房再建の希望がなく、本症例の RRM に関して当科の依頼により病院管理運営会議にて保険適用外診療を行う体制に関して議論を行い、その後保険適用外診療に関する医療費契約書を含めた書類を作成した。本学臨床倫理審査委員会です手術施行の承認を得た後に、患者とその家族に手術同意説明を行い、医療費契約を交わした。手術施行時、患者が乳癌術後抗癌剤治療を終えてから約 4 か月経過しており、患者の体調は安定していた。

手術：産婦人科医による腹腔鏡下 RRSO を施行したのち、乳腺外科医による CRRM を施行した。乳房再建の希望はなく、術式はリスク低減胸筋温存乳房切除術であった。RRM 後の数%の新規乳癌発生のリスクをできる限り減らすべく、皮下の乳腺組織の残存に留意して皮弁を作成し、乳腺の切除範囲は鎖骨下から乳房下縁から 2 横指尾側まで、胸骨左縁から広背筋前縁までとした。前胸部にドレーンを挿入し、閉

創して手術を終了した。手術時間は計2時間1分で術中問題なく経過した。

手術病理：乳房，卵巣，卵管ともにいずれも **Occult cancer** の所見は認めなかった。

術後：現在，術後無治療にて経過観察中であるが，経過良好である。今後，乳腺外科では術後2年までは半年ごと，その後は年に1回の診察を既往乳癌の術後検査と合わせて予定している。また婦人科での術後経過観察は臨床研究として予定通り行っていく方針である。患者はリスク低減手術を受け，できるだけ対策を行なったという満足感を得ている一方，初回トリプルネガティブ乳癌の再発に対する不安は継続しているため，臨床心理士によるカウンセリングも継続して行っている。今後，血縁者への対応も含め，引き続き **HBOC** に関する遺伝カウンセリングを行っていく必要がある。

倫理面への対応として，本症例の遺伝学的検査は遺伝相談室にて自費検査で行ったが，検査結果の遺伝情報は医学的管理において医療者間で共有すべき重要な情報であることから電子カルテ上の記載について，本人，家族に承諾を得た。

また，検査結果開示時や予防切除の手術説明時に当附属病院のプライバシーポリシーの書類を渡し，内容の説明を行った。さらに医学雑誌への症例報告の投稿，掲載に関して承諾を得た。

考 察

本症例は今回の予防的切除により今後の生涯にわたる対側乳房と卵巣のサーベイランスを頻回に行う必要がなくなり，約90%以上対側乳癌や卵巣癌の発症を抑えることができていると考える⁴⁾⁵⁾。そして何よりも患者の将来の発症リスクに対する精神的不安を可能な限り，医学的に取り除くことができたといえる⁶⁾。しかし **CRRM** を施行しても，胸部皮下のわずかに残っているかもしれない乳腺からの新規乳癌のリスクは数%残存しており⁴⁾，また **RRSO** 術後も腹膜癌のリスクは残存している⁵⁾。予防切除希望者には100%のリスク低減ではないこと，**Occult cancer** が見つかる可能性⁷⁾⁸⁾，費用負担につい

ては保険適用外診療ではあるが国税庁のホームページに記載があるように医療費控除の対象であること⁹⁾，費用対効果について¹⁰⁾¹¹⁾など過去の報告に基づいた十分な情報提供をおこなうよう努めている。

ここ数年，遺伝性乳癌に対する関心は高まっており，当院遺伝相談室においても遺伝性腫瘍，特に **HBOC** に関する相談件数は増加している。遺伝相談室での遺伝カウンセリングは自費であることからクライアントからの自発的な希望が重要であるが，医学的に情報提供を行うべき症例に関しては当該科の担当医が行い，必要に応じて自費の遺伝カウンセリングに繋げることで，患者は，個別化医療を受ける機会が増えていると考える。2017年5月から当院内分泌・乳腺外科外来で認定遺伝カウンセラーのサポートのもと遺伝カウンセリング体制を整え，2018年4月から遺伝外来を設置した。2018年7月には **BRCA** 変異癌に有効な **PARP** 阻害剤（オラパリブ）が日本でも保険適用になったことから，**HER2** 陰性乳癌再発患者に対する **BRCA** 遺伝学的検査が保険適用となり，コンパニオン診断が可能となった。当院内分泌・乳腺外科においても **HBOC** に関する相談を希望する患者は増加傾向にあり，新たなゲノム医療の導入により遺伝学的検査を施行する方もまた増加している（図2）。また2019年6月には，進行卵巣癌で初回治療後の維持療法としてオラパリブが適応拡大となり，卵巣癌患者にもコンパニオン診断として **BRCA** 遺伝学的検査を開始した。今後，新たな分子標的薬の登場による保険診療やがんゲノム医療の本格的な導入により **BRCA** 遺伝学的検査を行う症例や変異保有者の血縁者の遺伝学的検査はさらに増加することが想定される。

現在，当院では **BRCA** 変異陽性にて予防切除を希望している他の症例が数件あるため，当院でも **HBOC** 症例のマネジメントの選択として **RRM** ができる体制が整備されたという意義は大きいと考える。この数年で **HBOC** 診療は大きく変化していくと考えられるが，現時点では **BRCA** 変異保有者の医学的な対応におい

遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)に関する 相談とBRCA遺伝学的検査の症例数

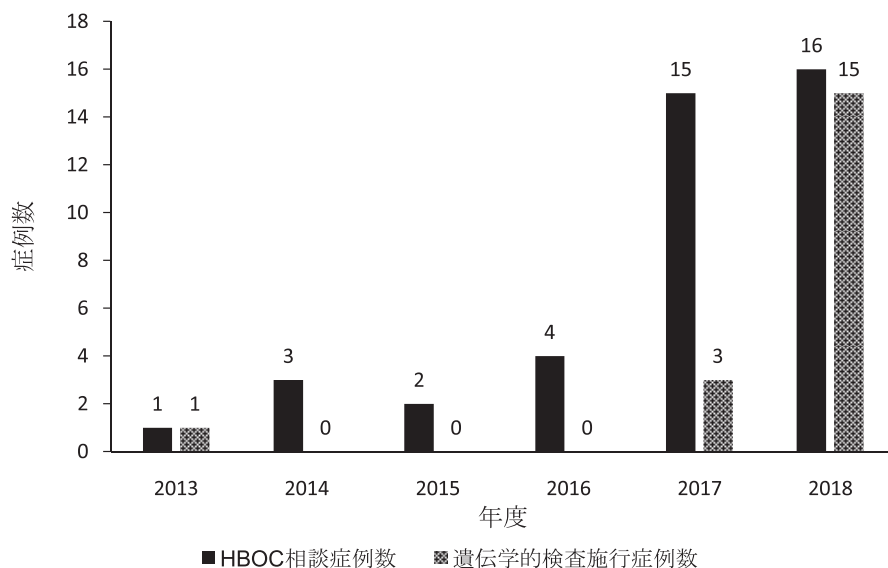


図2 当院内内分泌・乳腺外科でのBRCA遺伝学的検査の年次推移

て、日本では保険などの問題を含め、当院でも当該科内だけでなく、関連病院との連携体制においても課題は多い。しかし新たな知見や正しい情報をもとに、個々の病状、思いや希望にあわせた方針を患者やクライアントと共に考え、提示することが重要である。

以上、当院初のリスク低減乳房切除術とリスク低減卵管卵巣切除術を施行したBRCA変異陽性乳癌患者の1例について報告した。

謝 辞

本症例の患者さまとご家族が医学研究への協力にご快諾くださったこと、また当院内内分泌・乳腺外科でのHBOC診療体制を構築するにあたり、ご尽力いただいた病院管理課、医療サー

ビス課や臨床検査技術科のみなさま、そして認定遺伝カウンセラーの勝元さえこ氏、福田 令氏に感謝の意を申し上げます。

校正時追記

本論文受理後、令和元年12月13日に厚生労働省はBRCA変異陽性患者に対する予防的切除術について公的医療保険の適用対象とすることを決定した。実施は、令和2年4月1日から予定されている。

著者小野寿子は開示すべき潜在的利益相反状態はない。

また、共著者森 泰輔は持田製薬(株)から研究費、北脇城は持田製薬(株)、バイエル薬品(株)より講演料、田口哲也は第一三共(株)より講演料、大鵬薬品工業(株)およびエーザイ(株)より研究費を受領している。

文 献

1) Mersch J, Jackson MA, Park M, Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancers associated with BRCA1

and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 121: 269-275, 2015.

2) 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2018年

版第4版

- 3) UMIN000027723: *BRCA1/2* 遺伝子変異保有者に対するリスク低減両側卵管卵巣切除術の導入 試験担当者 京都府立医科大学 産婦人科 森 泰輔
- 4) Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, Yu B, Xu T, Cai H, Zou Q. Effectiveness of prophylactic surgeries in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*, 22: 3971-3981, 2016.
- 5) 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*, 296: 185-192, 2006.
- 6) Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, Lindén A, von Wachenfeldt A, Wickman M, Arver B. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol*, 26: 3943-3949, 2008.
- 7) Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, Rimel BJ, Walsh CS, Li AJ, Karlan BY, Cass I. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in *BRCA* mutation carriers. *Gynecol Oncol*, 143: 231-235, 2016.
- 8) Evans DG, Baidam AD, Anderson E, Brain A, Shenton A, Vasen HF, Eccles D, Lucassen A, Pichert G, Hamed H, Moller P, Maehle L, Morrison PJ, Stoppa-Lyonnet D, Gregory H, Smyth E, Niederacher D, Nestle-Krämling C, Campbell J, Hopwood P, Laloo F, Howell A. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres. *J Med Genet*, 46: 254-258, 2009.
- 9) 大阪国税局 文書回答事例 別紙 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC) と診断された者が受けた乳房切除手術費用又は両側卵巣卵管切除手術費用に対する医療費控除の適用について https://www.nta.go.jp/about/organization/osaka/bunshokaito/hojin/170921/01.htm?fbclid=IwAR297MqJANvP-CPDD1H-6FpEkaioIMk1Im2u5HmY_3eQIUyOpgyfHaPLP_s
- 10) Müller D, Danner M, Rhiem K, Stollenwerk B, Engel C, Rasche L, Borsi L, Schmutzler R, Stock S. Cost-effectiveness of different strategies to prevent breast and ovarian cancer in German women with a *BRCA 1* or *2* mutation. *Eur J Health Econ*, 19: 341-353, 2018.
- 11) Norum J, Hagen AI, Maehle L, Apold J, Burn J, Møller P. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in *BRCA1* mutation carriers : a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer*, 44: 963-971, 2008.