

日医生涯教育制度ハガキによる上位申告者29名に 記念品贈呈！

ご承知のとおり本会では、平成13年6月号会報から、生涯教育制度の新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の設問に対しハガキで回答された方に日医生涯教育講座5単位を付与しているところでありますが、広報委員会では、平成18年度の上位申告者29名に記念品を贈呈いたしました。

つきましては、上位申告者29名の名簿(表1)を掲載すると共に瀬尾駿先生のコメントを紹介致します。

表1 平成18年度生涯教育制度ハガキによる上位申告者名簿

No	地区名	会員名	医療機関名
1	那 覇	新垣 敏幸	新垣クリニック
2	那 覇	新垣 光之	クリア・スキンクリニック那覇
3	中 部	荒木 康雄	伊波クリニック
4	那 覇	池間 啓人	いけま小児クリニック
5	浦 添	池村 富士夫	同仁病院
6	中 部	稲福 盛弘	アドベンチスト・メディカル・センター
7	那 覇	伊良波 隆	いらはクリニック
8	南 部	翁長 春彦	おなが眼科医院
9	中 部	吉川 仁	県立精和病院
10	那 覇	許田 重之	許田内科医院
11	中 部	金城 重二	金城皮膚性病科医院
12	中 部	源河 圭一郎	あいわクリニック
13	南 部	新里 康勝	勝連病院
14	中 部	砂川 行徳	介護老人保健施設いしかわ願寿ぬ森
15	那 覇	瀬尾 駿	沖縄セントラル病院
16	中 部	知念 清宣	中部地区医師会立成人病検診センター
17	北 部	出口 宝	名桜大学人間健康学部
18	那 覇	渡久山 洋子	とくやま眼科
19	南 部	永井 りつ子	南部徳洲会病院
20	那 覇	中里 和正	ウイメンズクリニック糸数
21	中 部	中村 聡	中部地区医師会立成人病検診センター
22	那 覇	仲本 亜男	仲本クリニック
23	八重山	坂座真 学	(自宅会員)
24	南 部	原田 宏	豊見城中央病院
25	中 部	比嘉 禎	ひが皮膚科クリニック
26	宮 古	藤川 栄吉	宮古広域圏事務組合 宮古休日夜間救急診療所
27	浦 添	辺野喜 英夫	辺野喜内科小児科
28	南 部	町井 康雄	南部徳洲会病院
29	南 部	宮國 孝彦	沖縄メディカル病院

老医師と生涯教育



沖縄セントラル病院 内科 瀬尾 駿

先日県医師会広報担当の方からファックスを頂きました。設問の正解率が宜しいので記念品を進呈する、生涯教育コーナーについての感想等を寄稿するようにとの内容でした。県医師会名簿に拠りますと、明治・大正と昭和一桁生れの先生方が以外に多い。姓名を拝見しますとその殆どは地元のご出身と思われ、現役医師として益々のご活躍はさすが伝統の長寿県であり、一般の寿命統計とは違うのだと感服致しておりますが、その中からご指名を受けたとすれば大変な名誉であり、厚くお礼申し上げますと共に駄文を投稿させて頂きました。

平成12年那覇市に転居する以前は、富士山麓の水が美しい小都市に住い、昭和41年外科・整形外科を診療科目に20床の医院を開設、会員数が130名程の医師会に所属しておりました。周辺はゴルフ場ばかりでご多分に洩れず当初からゴルフに熱中、いつ頃からか切っ掛けは日医生涯教育であったかもしれませんが、ゴルフとアルコールで気心の知れた仲間が数名集まり、飲み会を兼ねた勉強会を始めました。リーダーからの出題をテーマに喧々諤々、メンバーは内科系が多く外科とは無縁なテーマばかりでしたが真面目に取組み、沖縄に移住する迄継続しておりました。その間に頂戴した日医の生涯教育修了証は昭和62年に始まり、以降毎年分を保存しておりますが、縁あって沖縄セントラル病院の勤務医となり、内科外来・病棟管理という経験のない仕事を任せられましたが、あまり支障もなく今日迄過ごしており前医師会時代から始めた生涯教育のお陰かとも思っております。

日本はまもなく本格的な高齢化社会を迎えます。医師の社会では片寄りのある医師不足で騒がれておりますが、いずれ高齢化と過剰の時代は避けられないのではないのでしょうか。高齢化に伴う身体機能の衰えはやむを得ないとしても、老医師にとって一番厄介な病魔は治療のない痴呆です。近く後期高齢者の自動車免許更新時には知能テストを実施するそうですが、病識のない呆けになる前に何かその気配とか前兆にでも気付かせてくれる方法はないものか、小生は沖縄に移ってからクイズの類いに熱中しておりますが、子供にでも解けそうな簡単なクロスワードパズル、易しいから呆けの予兆に気付かせてくれるのではないか、藁にも縋る思いです。時には朝日新聞のクイズにも挑戦しますが、難解な出題が多く健全な頭脳も悲鳴をあげるばかりで長続きしません。

そこで本誌の生涯教育コーナーの登場となるわけですが、掲載される論文には出題に関する回答がどこかに記載されており、解らなければ何回も読み返すだけで正解が得られたうえに、添付されたハガキで回答すれば5単位が頂ける、こんな有難い企画が他にありますか。

最近教員免許制度が改正されましたが、定年制のない医師免許もいつの日か見直されるかもしれません。生涯教育制度は医師の憲法ともいえる「医の倫理綱領」に依拠しておりますが、現在の終生医師免許制度を守る為にも、医師会員の単位取得申告率が年々上昇している事こそ何よりも喜ばしい実績となるのではないのでしょうか。

生涯教育コーナーを読んで単位取得を!

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

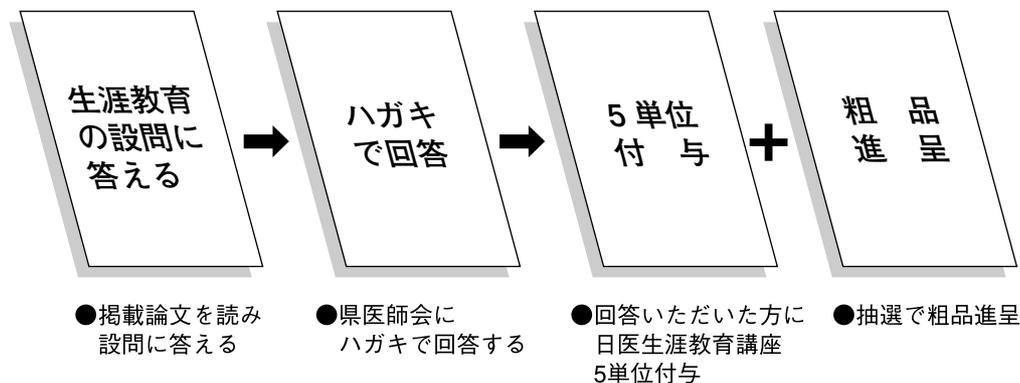
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



家族性卵巣癌

琉球大学医学部器官病態医科学講座 女性・生殖医学分野（産婦人科） 青木 陽

【要 旨】

家族性腫瘍は、優性遺伝形式をとり腫瘍性病変が一次形質である遺伝性癌症候群と、劣性遺伝形式をとり非腫瘍性病変を一次形質として発症する高発癌性遺伝病の2つのタイプに分けられる。これまで明らかとなった家族性癌では癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常、さらにDNA修復遺伝子の異常が報告されている。家族性卵巣癌は、家族性卵巣癌（狭義）、家族性乳癌・卵巣癌症候群、遺伝性非腺腫性大腸癌家系に分類される。現在までに前二者の原因遺伝子としてBRCA1, BRCA2が、遺伝性非腺腫性大腸癌の原因遺伝子としてMLH1, MSH2などのミスマッチ遺伝子が同定されクローニングされている。BRCA1/2に関しては、盛んに変異のスクリーニングや予防的卵巣摘出の検討がなされているものの、卵巣癌の大多数を占める散发症例においてはBRCA1/2の変異は極めてまれであり、BRCA1/2 pathwayの解明、さらに他の遺伝子のBRCA pathwayへの関与の解析が進むことが期待される。それにより散发卵巣癌症例における感受性遺伝子の同定が卵巣癌の早期発見、治療、予防における戦略にも多いに役立つことが望まれる。

はじめに

癌の多くは環境因子などの影響の積み重ねの結果、遺伝子に変化が起こり発症すると考えられる。しかし、時として血縁者に癌が多発する家系が認められ、発症に遺伝的素因が深く関与していると考えられる癌も存在する。これらを家族性腫瘍と呼び、近年さまざまな家族性腫瘍の原因遺伝子が解明され、発癌のしくみも次第に明らかになってきた。

近年、臨床遺伝学の進歩により高発癌家系における原因遺伝子の単離、素因保因者における疾患浸透率などが明らかになるにつれ、発症前の遺伝子診断の可否、薬剤・手術等の医療介入の是非など、さらに解明されなければならない問題も多い。倫理的、社会的、法的に議論すべき点も多いが、ますますその重要性を増している家族性腫瘍、特に婦人科関連ということで本

稿では家族性卵巣癌を中心に概説したい。

(1) 高発癌家系研究の簡単な歴史

古くは19世紀にナポレオンの胃癌多発家系の記述がなされ、学術的な報告は1913年のミシガン大学病理学者のWarthinによるG家系の報告に始まる。この調査は1971年Lynchらによって癌家系症候群（Cancer family syndrome）として、家系内842人を集積し多数の大腸癌、胃癌、子宮体癌患者の存在が報告された¹⁾。1969年にはLiとFraumeniにより、常染色体優性遺伝形式で80%は45才までに何らかの癌を発症する4家系（Li-Fraumeni syndrome）が報告され²⁾、1992年Friendら³⁾により、このsyndromeではp53の変異を遺伝的に受け継いでいることが明らかにされた。わが国では、Ogawaraらが1981年の愛知県地域登録癌患者9,131名の



家系内調査により、癌の発生臓器により家族内集積が異なることを明らかとし、乳癌、大腸癌では家族集積性が高度であるが、肺癌、子宮頸癌ではその傾向を認めないと報告した。その後、高発癌家系の詳細な家系解析や分子生物学的手法により、多くの原因遺伝子が同定され、発癌メカニズムも明らかになりつつある。

(2) 高発癌家系における原因遺伝子

狭義の家族性癌、すなわち家族性癌症候群の場合、メンデルの遺伝形式に従って発症し、すべての癌の1~8%に認められる。家族性大腸ポリポーシス症に代表されるように、優性遺伝形式をとり腫瘍性病変が一次形質である遺伝性癌症候群と、色素性乾皮症に代表されるように、劣性遺伝形式をとり非腫瘍性病変を一次形質として発症する高発癌性遺伝病の2つのタイプが家族性癌症候群に含まれる。これまで明らかとなった家族性癌では癌遺伝子、癌抑制遺伝子、DNA修復遺伝子の異常が多い。これらは遺伝性腫瘍として生殖細胞系列の発症責任遺伝

子変化が明確である場合が多い。(表1)

1) 癌遺伝子の異常

活性化された癌遺伝子が生殖細胞に存在した場合、個体発生そのものが致死的になると推察されるため、現在癌遺伝子の異常が認められている高発癌家系はRET 遺伝子の異常を受け継ぐ多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) 2型だけである。

2) 癌抑制遺伝子の異常

癌抑制遺伝子は、本来細胞の癌化を防ぐ働きをするとされているが、ここに突然変異などの遺伝子異常に加え、遺伝子欠失 (loss of heterozygosity: LOH) により両親由来の2本の相同染色体がともに機能を失うと、細胞の癌化に向かうとされている。

3) DNA修復酵素の異常

第3の癌関連遺伝子としてDNA修復酵素の異常による高発癌家系の存在が報告された。1994年、遺伝性非腺腫症性大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) の原因遺伝子としてhMSH2およびhMLH1がクローニン

グされ、DNA修復異常が大腸癌をはじめとする様々な細胞の癌化に密接に関与していることが明らかにされた。

一方、高発癌性遺伝病として色素性乾皮症、末梢血管拡張性運動失調症、Fanconi貧血、Bloom症候群などが報告されているが、いずれの疾患においても細胞のDNA修復に異常が認められ、癌抑制遺伝子、細胞の増殖調節遺伝子などの異常により癌が発生しやすいと考えられる。

表1 遺伝性腫瘍と原因遺伝子

疾患	染色体座位	原因遺伝子
1. 癌遺伝子の異常		
多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2)	10q11.2	RET
2. 癌抑制遺伝子の異常		
網膜芽細胞腫	13q14	RB
Li-Fraumeni症候群	17p13.1	TP53
家族性乳癌・卵巣癌	17q21	BRCA1
家族性乳癌	17q12-q13	BRCA2
家族性大腸腺腫症	5q21	APC
神経線維腫症 1	17q11.2	NF1
神経線維腫症 2	22q12	NF2
Wilms腫瘍	11p13	
von Hippel-Lindau病	3p25-p26	WT1
家族性悪性黒色腫	9p21	TP16
家族性前立腺癌	1q24-25	HPC1
3. DNA修復酵素の異常		
遺伝性非腺腫症性大腸癌 (HNPCC, Lynch症候群)	2p21-22	hMSH2
	3p21	hMLH1
	2q31-q33	PMS1



(3) 卵巣癌を発症する高発癌家系

婦人科領域では、卵巣癌、乳癌、子宮体癌（内膜癌）の一部に家族性腫瘍が含まれていることが指摘されており、これらの腫瘍の早期診断には家族歴の情報が非常に重要である。卵巣癌については、母親、姉妹に卵巣癌患者がいる場合の発症危険率は2～6倍であること、欧米における家族性卵巣癌の頻度は5～10%であるなどの疫学的事実から、遺伝的背景の関与が強く疑われてきた。卵巣癌の家族内集積の報告は1960年代からあるが、近年その数は増加している。家族歴の診断基準は報告者により若干異なっており、確立したものはないのが現状である。Narodらは、家族歴陽性として、1) 第1度、第2度近親者に卵巣癌が1人、2) 第1度、第2度近親者に乳癌が2人以上、3) 本人に乳癌の既往歴がある、のいずれかを満たすものとし、カナダ、オンタリオ州における卵巣癌450例中71例（15.8%）が家族歴陽性であったと報告している。1980年代後半以降、家族性に発生する卵巣癌の中に、常染色体優性遺伝形式をとるものがあることわかり、その特徴から表2のように家族性卵巣癌（狭義）、家族性乳癌・卵巣癌症候群、遺伝性非腺腫性大腸癌家系に分類される。家族性卵巣癌家系の中には乳癌の発症をみることが多いことから、乳癌卵巣癌家系を別に分類することが多く、さらに卵巣癌、乳癌に限らずほかの悪性腫瘍の集積も多く含む場合

には、HNPCC（Lynch症候群II型）を考慮に入れる必要がある。

現在までに家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子としてBRCA1、BRCA2がクローニングされ⁴⁾、家族性卵巣癌家系の約半数にどちらかの胚細胞性突然変異を認めるとされる。欧米では家族性乳癌家系では約45%、家族性乳癌卵巣癌家系では約80%にBRCA1の異常が関与するとされ、日本でも乳癌卵巣癌家系の77%、卵巣癌家系の42%にBRCA1遺伝子の異常が認められた⁵⁾。BRCA2に関しては欧米では家族性乳癌家系の約35～45%に関与するとされ、家族性乳癌卵巣癌家系での変異頻度は10～25%と低く、さらに家族性卵巣癌への関与はBRCA1ほど高くないと推定されている。日本でもBRCA2遺伝子の変異を示す例は乳癌卵巣癌家系、卵巣癌家

表2 家族性に発生する卵巣癌の分類

1. 家族性卵巣癌（狭義）（site-specific ovarian cancer） 家系内に複数の卵巣癌患者のみが集積しているもの
2. 家族性乳癌・卵巣癌症候群（familial breast-ovarian cancer syndrome） 家系内に複数の乳癌および卵巣癌患者が集積しているもの
3. 遺伝性非腺腫性大腸癌（HNPCC）家系の卵巣癌 HNPCC家系に属する女性に卵巣癌患者を認めるもの

表3 婦人科臓器および乳房の癌家系と原因遺伝子

症候群	遺伝子	染色体座位	好発腫瘍と臓器
BRCA1症候群	BRCA1	17q21	乳房、卵巣、大腸、肝臓、子宮内膜、子宮頸部、卵管、腹膜
BRCA2症候群	BRCA2	13q12-13	乳房、卵巣、卵管、前立腺、膵臓、胆嚢、胃、メラノーマ
Li-Fraumeni症候群	TP53	17q13.1	乳房、肉腫、脳、副腎、白血病
Cowden病	PTEN	10q	皮膚、甲状腺、乳房、小脳、大腸
HNPCC	MLH 1	3p21-p23	大腸、子宮内膜、小腸
	MSH 2	2p21	卵巣、尿管、腎臓
	MSH 6	2p21	肝臓、胆道
Muir Torre	MLH 1	3p21-p23	皮脂腺
	MSH 2	2p21	
Peutz-Jeghers	SKT 11	19p	小腸、子宮頸部、卵巣、睾丸、膵臓、乳房
Ataxia Telangiectasia	ATM	11q23	乳房



系の両者で6.7%と低頻度であった。一般に卵巣癌罹患の生涯リスクは約1.8%とされるが、BRCA1/2 carrierでは16~30%と異常に高率となることが報告されている。卵巣癌の約10%はBRCA1, BRCA2 carrierに発症し、おおよそ800婦人に1人がBRCA1/2 mutationを保有しているとされる。BRCA1の卵巣癌に対する浸透率は80才までに36%、BRCA2の浸透率はBRCA1より低率であるとされる。

WHO (World Health Organization) は乳房および婦人科臓器に癌を多発する家系として、遺伝子変異を軸に8つの症候群 (inherited tumour syndromes) を挙げている⁶⁾。(表3) この中から家族性卵巣癌との関連が深い3つの症候群について解説する。

I. BRCA1 症候群

1) 疾患の定義

- ① BRCA1 遺伝子の突然変異が原因で乳癌や卵巣癌が家系内に多発する症候群。
- ② 常染色体優性遺伝形式。
- ③ 乳癌、卵巣癌について大腸、肝臓、子宮内膜、子宮頸部、卵管、腹膜の癌

2) 頻度

白人全体では1/883、アイスランドの Ashkenazi 地方に源を発するユダヤ人では1/100、日本人では乳癌患者の1.1% (0.1%~4.3%)。

3) 臨床的事項

- ① 患者の白血球 (germ line) にBRCA1 遺伝子の変異
- ② BRCA変異保因者：乳癌発症率；40才代 (20%)、50才代 (60%)、70才まで (80%)、両側性の場合も多い 卵巣癌発生率；50才代 (20%)、70才代 (40%)
- ③ BRCA1変異頻度：家族性乳癌家系15~20%、家族性乳癌卵巣癌家系40~50%
- ④ 本症候群での卵巣癌発生率40%、若年性の卵巣癌の7~10%はBRCA1 変異に由来 (欧米)
- ⑤ 卵巣癌では漿液性乳頭状腺癌の頻度が高

く、散発性腺癌より化学療法に奏効し予後は良好とされる^{8), 9)}。また、胚細胞性腫瘍は発生しない。

4) BRCA1遺伝子

- ① 1994年、Mikiら⁴⁾によりクローニングされた家族性乳癌卵巣癌に関連する癌抑制遺伝子で、17番染色体長腕 (17q21) に位置し、約100kbにわたる大きな遺伝子 (24個のエクソンから構成)
- ② 精巣、胸腺で強く、乳腺、卵巣で発現し、BRCA1蛋白は核内に存在し、転写調節因子やDNA修復に関係し、もう一つの機能として遺伝子発現の制御を行い、細胞増殖やアポトーシスを調節している。

5) 予防と対策

- ① BRCA1やBRCA2の遺伝子変異保因者には癌のスクリーニング検査
発症パターンからみて最も効果的なスクリーニングの方法は25才からの経膈エコーとCA125検査を年1~2回
- ② 卵巣癌予防には無作為臨床試験の成績はないものの、経口避妊薬による排卵抑制が有効であるとする疫学調査がある
- ③ 予防的乳房切除、卵巣切除。乳腺組織のみの切除で乳癌発生が90%抑制される。欧米では40才以上の保因者に予防的卵巣切除が行われているが、4%を占める腹膜原発癌の発生リスクは軽減されないこと、卵巣癌の浸透率が比較的低いことから、その実施にあたってはまだ議論の余地があり、今後より幅広くデータを蓄積する必要がある。

II. BRCA2 症候群

1) 疾患の定義

- ① BRCA2遺伝子の変異
- ② 若年性の乳癌、男性乳癌、より少ない頻度ではあるが脾臓癌、卵巣癌、悪性黒色腫、胆嚢癌、胆道癌、卵管癌を家系内に多発
- ④ 常染色体優性遺伝形式



- 2) 頻度
 - ① 1/1,000人と推定、Ashkenazi由来ユダヤ人では1.5/1,000人
 - ② 卵巣癌頻度はBRCA1症候群より低い
 - ③ 卵巣癌発生率；60才で10%、70才までに27%
- 3) 臨床的事項
 - ① 60才未満の乳癌患者を4人以上および男性乳癌患者を家系内にもつ場合、本症候群である可能性が極めて高い
 - ② 漿液性乳頭状腺癌が多く、散発性癌に比し予後良好である。
 - ③ 卵管癌BRCA1/2変異15例、BRCA2変異4例の報告
- 4) BRCA2遺伝子

13番染色体長腕に位置、27エクソン。BRCA2蛋白(3,418アミノ酸)は胸腺、精巣で高い発現、次いで乳腺、卵巣。DNA組み替え修復に関与する。
- 5) 予防と対策

BRCA1と同様

- ② 大腸癌、子宮内膜癌を始めとして多くの癌が家族性発生
- ③ 常染色体優性遺伝形式
- ④ 国際診断基準(表4)
- 2) 頻度
 - ① 大腸癌全体の2~5%
 - ② DNAミスマッチ修復遺伝子の変異保有率1/1,000人(欧米一般人口)
 - ③ DNAミスマッチ修復遺伝子に変異：70才までの癌発生頻度 大腸癌；40-80%、子宮体癌；30-60%、卵巣癌；12%程度
- 3) 原因遺伝子

MLH1(50%)、MSH2(38%)、MSH6(8%)、MLH3(3%)、PMS2(1%)の5遺伝子が同定され、ミスマッチ修復機能に障害が発生。突然変異率が100~1,000倍上昇し、遺伝子の不安定化、遺伝子変異の蓄積により癌化を起こす。

(4) 遺伝子カウンセリング

上記の家族性卵巣癌に接した場合、BRCA1遺伝子などの遺伝子検査を考慮する必要があるが、重要なことは3代前までさかのぼった詳細な家族歴の調査をすることであり、加えて各症例における上皮性卵巣癌の病理学的診断を確実にすることである。遺伝子検査を受けることにより生じる医療上の不利益、不利益に加えて個人の心理的、社会的な不利益についても考慮する必要がある。現在ではこれらの遺伝子診断を商業ベースで行う検査会社も存在し、遺伝子診断が身近なものになったと思われがちであるが、技術的な問題だけでなく倫理的、社会的、法的な問題も伴っており、その実施にあたっては被験者の人権保護が重要である。と

Ⅲ. 遺伝性非腺腫症性大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) 7)

- 1) 疾患の定義
 - ① DNAミスマッチ修復遺伝子の変異

表4 HNPCC国際診断基準

I. アムステルダムの基準

- 1. 少なくとも親族の3人が大腸癌
- 2. そのうち1人は他のいずれか2人の第一近親者
- 3. 少なくとも2世代にわたって癌が発生
- 4. 1人は50才未満で大腸癌が発見
- 5. 家族性腺腫症でない

II. アムステルダムの改訂基準

- 1. 少なくとも3人の親族がHNPCCに関連した癌(大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、尿管癌、腎癌)に罹患
- 2. 2. ~ 5. は原基準に同じ



くに社会生活における不利益には配慮が必要であり、家族、血縁者に与える影響も大きい。家族性腫瘍研究会の「家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン」、2001年の文科省、厚労省、経済産業省からの「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」、2003年の厚労省からの「臨床研究に関する倫理指針」などのガイドラインの遵守は当然のこと、各施設の倫理委員会の審査で承認される必要がある。欧米では1990年代にがんの遺伝子カウンセリングシステムが構築され、実際の医療として実施されている。日本でも最近では遺伝相談窓口を設け、自費診療として遺伝子診断をする施設が増加している。

(5) おわりに

アメリカ癌学会では卵巣癌のリスク因子をもつ女性に対する治療および検診に関して、表5のようなガイドラインを提唱しているが、わが国においても日本人にとって適切・具体的なガイドラインの作成が必要と考えられる。

BRCA1/2に関しては、盛んに変異のスクリーニングや予防的卵巣摘出の検討がなされているものの、卵巣癌の大多数を占める散発症例においてはBRCA1/2の変異は極めてまれであり¹⁰⁾、

BRCA1/2 pathwayの解明、さらに他の遺伝子のBRCA pathwayへの関与の解析が進むことが期待される。それにより散発卵巣癌症例における感受性遺伝子の同定が卵巣癌の早期発見、治療、予防における戦略にも多いに役立つことが望まれる。

文献

- 1) Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited 1895-1970. *Cancer* 27:1505-1519,1971.
- 2) Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:745-75
- 3) Markin D, Friend SH et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms *Science* 250:1209,1990.
- 4) Miki Y, Swenson J, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266:66-71,1994.
- 5) Matsushima M, Kobayashi K, Emi M, et al. Mutational analysis of the BRCA1 gene in 76 Japanese ovarian cancer patients: four germ line mutations, but no evidence of somatic mutation. *Hum Mol Genet* 4:1953-1956,1995.
- 6) Goldgar D, Stratton MR. Inherited Tumour Syndromes. In "WHO classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs". Ed. by Tavassoli FA, Devilee P. IARC press, pp336-363,2003.
- 7) Vasen HF, et al. IGC-HNPCC: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116:1453-1456,1999.
- 8) Kashima K, Oite T, Aoki Y, et al. Screening of BRCA1 mutation using immunohistochemical staining with C-terminal and N-terminal antibodies in familial ovarian cancers *Jpn J Cancer Res* 91:399-409,2000.

表5 卵巣癌家系の人に対する検診・治療のガイドライン (アメリカ癌学会)

1. 妊孕性を希望する女性

- 1) 6か月毎の経膈超音波検査
- 2) 分娩終了後の卵巣摘出
- 3) 妊娠希望までの経口避妊薬による排卵抑制

2. 妊孕性を希望しない女性

- 1) 家族歴の詳細な検査後、予防的付属器摘出を考慮
- 2) 摘出にても腹膜癌の発生は予防できないことを説明

3. 遺伝性非腺腫症性大腸癌 (HNPCC) に対して

- 1) 予防的付属器摘出を考慮
- 2) マンモグラフィーによる乳房検診
- 3) 子宮内膜検査
- 4) 大腸ファイバー検査



- 9) Aoki Y, Tanaka K. Role of Immunohistochemical Expression of BRCA1 in Ovarian Carcinoma. HANDBOOKS of IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND IN SITU HYBRIDIZATION OF HUMAN CARCINOMAS. Molecular genetics, Gastrointestinal carcinoma, and ovarian carcinoma. Ed. MA Hayat, Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA. Pp 339-346, 2006.
- 10) Shibuya S, Aoki Y, Aida H, et al. Mutational analysis of the BRCA1 gene in sporadic ovarian cancer in Japan. IntJ Clin Oncol 4:348-352, 1999.

著者紹介



琉球大学医学部
器官病態医科学講座 女性・
生殖医学分野 (産婦人科)
青木 陽一

生年月日： 昭和32年10月15日
出身地： 長野県 長野市
出身大学： 新潟大学医学部
昭和59年卒

略歴

昭和59年 3月 新潟大学医学部卒
昭和59年 4月 同大学医学部産婦人科入局
平成 3年 5月 同助手
平成 3年 11月 ハーバード大学マサチューセッツ
総合病院 (MGH) がん研究所に
留学
平成 6年 10月 新潟大学医学部産婦人科講師
平成 9年 4月 琉球大学医学部
平成 18年 4月 琉球大学医学部
器官病態医科学講座女性・生殖医学
分野 教授

専攻・診療領域

婦人科腫瘍
産科婦人科生殖医学

その他・趣味等

庭いじり

QUESTION !

次の問題に対し、ハガキ (本巻末綴じ) でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座 5 単位を付与いたします。

問題：家族性腫瘍についての記載で正しくないものを選び。

- ① 散発性卵巣癌に BRCA1 遺伝子変異は高率に認められ、卵巣癌の責任遺伝子である。
- ② HNPCC の原因遺伝子としての MLH1、MSH2 は DNA 修復酵素である。
- ③ 家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として BRCA2 がある。
- ④ 多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) 2 型は RET 遺伝子異常を受け継ぐ高発癌家系である。
- ⑤ 乳癌・卵巣癌家系や卵巣癌家系に BRCA1 遺伝子の異常が高率に認められる。

CORRECT ANSWER!

7月号 (Vol.43) の正解

問題：脳動脈瘤の血管内治療を開頭術による動脈瘤のクリッピング術と比較して正しいのはどれか、2つ選べ。

- ① 低侵襲である。
- ② 安全である。
- ③ 我が国では動脈瘤のクリッピング術より多く行われている。
- ④ ヨーロッパでは動脈瘤のクリッピング術より多く行われている。
- ⑤ 動脈瘤のクリッピング術より予後が悪い。

正解 ①、④