

遺 伝 性  
腫 瘍

100  
ケーススタディー

監修 一般社団法人 日本遺伝性腫瘍学会

# 発刊に寄せて

松尾芭蕉が俳諧の理念として提唱した「不易流行(ふえきりゅうこう)」こそ、遺伝性腫瘍にかかわる医療関係者、研究者が目指す道であるという思いを馳せ、2021年秋に本書「遺伝性腫瘍ケーススタディ100選」を上梓することを一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会の定例理事会で提案しました。「不易流行」とはいつまでも変わらないことを指す「不易」と、時代に応じて変化することを示す「流行」という一見すると相反する概念が、根元においては統合すべきとの概念を表す言葉です。私の思いは誰にも打ち明けてきませんでした。本学会の理事・監事・評議員・一般会員の方々のご理解・ご尽力を得て、きわめて迅速に編集作業を進めることができました。ここに謹んで御礼申し上げます。また、このような企画は以前にも理事会で提案されたことがありましたが、諸般の事情で実現できませんでした。学会運営事務局が2021年4月より株式会社へるす出版事業部に移行し、同社の多大なご理解とご協力のもとで、本学会の新たな一歩の証が得られたことをこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

遺伝性腫瘍はすべての腫瘍の5～10%を占めると推定されており、日常診療のなかで私たち医療関係者は多くの遺伝性腫瘍の患者の診療に携わっています。しかし、その大部分の患者については、その事実を知らないままに非遺伝性腫瘍の患者と同様の医学的管理を提供してきたと言っても過言ではありません。遺伝性腫瘍に関する書籍は繰り返し出版され、知識の整理にきわめて有用でした。また、近年ではいくつかの遺伝性腫瘍に関する診療ガイドラインも公開されており、実地臨床における一定の指針が示されてきています。しかしながら、遺伝性腫瘍の診療の根幹ともいえるべき①診断、②治療、③サーベイランス、④血縁者への対応などについて、さまざまなケース・家系を通して学ぶことができる書籍は今までなかったと思います。本書は、第I章で遺伝性腫瘍を学ぶうえでの臨床遺伝学、臨床腫瘍学の基礎知識を整理・確認する、II章では実地臨床で遭遇し得る遺伝性腫瘍の知識や臨床的対応法を理解する、III章で遺伝性腫瘍あるいは類縁ないし鑑別を要するケースを通して、診療現場を時間的・空間的見地から疑似体験する、の3部構成としています。III章の100ケースについては、実際に遺伝性腫瘍にかかわり、当該疾患に造詣の深い本学会会員の方々から執筆いただきました。遺伝性腫瘍のさまざまな特殊性から、臨床情報や家系情報の一部は事実と異なる点があることをあらかじめご了解いただきたいと思います。

遺伝性腫瘍やがんゲノム医療に携わる医療者や、遺伝性腫瘍を学ぶ学生諸兄におかれましては、本書を常に手元に置いていただくことで、わが国の遺伝性腫瘍に対する診療レベルの向上と、ひいては遺伝性腫瘍の患者と家族の方々の健康増進に役立つことを願ってやみません。

2022年6月吉日

一般社団法人 日本遺伝性腫瘍学会 第4代理事長  
埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科/ゲノム診療科 教授  
石田秀行

# 編集委員・編集協力者一覧

(敬称略・五十音順)

## 編集責任者

石田 秀行(埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科 / ゲノム診療科)

## 編集委員

青木 大輔(慶應義塾大学医学部産婦人科学)

赤木 究(埼玉県立がんセンターがんゲノム医療センター)

菅井 有(岩手医科大学医学部病理診断学講座)

鈴木 真一(福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座)

田中屋 宏爾(国立病院機構岩国医療センター外科)

田村 和朗(近畿大学大学院総合理工学研究科)

平沢 晃(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床遺伝子医療学講座)

山口 達郎(がん・感染症センター都立駒込病院遺伝子診療科)

吉田 輝彦(国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門)

## 編集協力者

川崎 優子(兵庫県立大学看護学部)

武田 祐子(慶應義塾大学看護医療学部)

田村 智英子(FMC 東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部)

# 執筆者一覧

(敬称略・五十音順)

- 赤木 究(埼玉県立がんセンターがんゲノム医療センター)  
有賀 智之〔がん・感染症センター都立駒込病院外科(乳腺)・遺伝子診療科〕  
石川 秀樹(京都府立医科大学分子標的予防医学)  
植木 有紗(公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部)  
内野 真也(医療法人野口記念会野口病院)  
大住 省三(国立病院機構四国がんセンター乳腺外科)  
岡本 耕一(徳島大学病院消化器内科)  
隈元 謙介(香川大学医学部附属病院臨床遺伝ゲノム診療科)  
小林 佑介(慶應義塾大学医学部産婦人科学教室)  
重安 邦俊(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学)  
下平 秀樹(東北医科薬科大学医学部腫瘍内科学教室)  
梶村 春彦(浜松医科大学腫瘍病理学講座)  
杉本 健樹(高知大学医学部附属乳腺センター/臨床遺伝診療部)  
鈴木 興秀(埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科)  
鈴木 茂伸(国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科)  
高雄 暁成(がん・感染症センター都立駒込病院消化器内科)  
高雄 美里〔がん・感染症センター都立駒込病院外科(大腸)〕  
高柳 俊作(東京大学医学部附属病院脳神経外科)  
高山 哲治(徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野)  
竹内 洋司(大阪府立病院機構大阪国際がんセンター消化管内科・遺伝性腫瘍診療科)  
竹越 一博(筑波大学医学医療系検査医学・スポーツ医学)  
竹田 貴(慶應義塾大学医学部産婦人科学教室)  
田中屋 宏爾(国立病院機構岩国医療センター外科)  
田村 和朗(近畿大学大学院総合理工学研究科)  
鶴田 智彦(香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学)  
中野 嘉子(東京大学医学部附属病院小児科)  
中山 佳子(信州大学医学部保健学科小児・母性看護学)  
蓮見 壽史(横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学)  
平田 敬治(産業医科大学医学部第1外科学教室)  
増田 健太(慶應義塾大学医学部産婦人科学教室)  
松林 宏行(静岡県立がんセンターゲノム医療推進部遺伝カウンセリング室)  
松本 佳子(福島県立医科大学医学部甲状腺内分泌学講座)  
六車 直樹(高松市立みんなの病院)  
矢尾 正祐(大和市立病院泌尿器科)  
山口 達郎(がん・感染症センター都立駒込病院遺伝子診療科)  
山本 梓(埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科)  
山本 剛(埼玉県立がんセンター腫瘍診断・予防科)

# 作成協力者一覧

(敬称略・五十音順)

- 新川 裕美(公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部)  
井ノ口 卓彦(がん・感染症センター都立駒込病院遺伝子診療科)  
金子 景香(公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部)  
川上 理(埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科)  
清谷 知賀子(国立成育医療研究センター小児がんセンター)  
田辺 記子(国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門)  
幅野 愛理(公益財団法人がん研究会有明病院臨床遺伝医療部)  
浜之上 はるか(横浜市立大学附属病院遺伝子診療科)  
原 純一(大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科)  
坂東 良美(徳島大学病院病理部)  
東 守洋(埼玉医科大学総合医療センター病理部)  
榎山 和秀(横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器科学)  
母里 淑子(埼玉医科大学総合医療センターゲノム診療科)  
山田 英孝(浜松医科大学腫瘍病理学講座)  
奥那嶺 正人(筑波大学医学医療系検査医学・スポーツ医学)

## I 総論

1 遺伝性腫瘍の概要	隈元 謙介	2
2 遺伝性腫瘍の診断とバリエーションの解釈	山本 剛	11
3 遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング	田村 和朗	18
4 がんゲノム医療と遺伝性腫瘍に対する薬物療法	下平 秀樹	26

## II 疾患の解説

1 遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)	杉本 健樹	32
2 Lynch 症候群 (Lynch syndrome)	田中屋 宏爾	36
3 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis, FAP)	山口 達郎	39
4 遺伝性過誤腫性ポリポーシス：Peutz-Jeghers 症候群, 若年性ポリポーシス症候群, Cowden 症候群 / PTEN 過誤腫症候群	中山 佳子	43
5 遺伝性びまん性胃癌 (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)	梶村 春彦	50
6 多発性内分泌腫瘍症 1 型 / 2 型：MEN1/MEN2	内野 真也	52
7 Li-Fraumeni 症候群 (Li-Fraumeni syndrome, LFS)	中野 嘉子	59
8 von Hippel-Lindau 病：VHL 病 (von Hippel-Lindau disease)	矢尾 正祐	62
9 神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis 1 : NF1, Recklinghausen disease), 神経線維腫症 2 型 (neurofibromatosis 2 : NF2)	高柳 俊作	65
10 結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC)	高柳 俊作	68
11 遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群 (hereditary pheochromocytoma-paraganglioma syndrome, HPPS)	竹越 一博	71
12 遺伝性網膜芽細胞腫 (hereditary retinoblastoma)	鈴木 茂伸	74
13 家族性膵癌・遺伝性膵癌 (familial pancreatic cancer/hereditary pancreatic cancer)	松林 宏行	77

### Ⅲ ケースシリーズ

#### 遺伝性乳癌卵巣癌：HBOC

001	乳癌, RRSO ( <i>BRCA1</i> )	84
002	乳癌, RRSO, CRRM ( <i>BRCA2</i> )	85
003	同時性両側乳癌 ( <i>BRCA1</i> )	86
004	乳癌, BRRM ( <i>BRCA1</i> )	87
005	乳癌卵巣癌, <i>BRCA1</i> バリエント (VUS) への対応	88
006	<i>BRCA1</i> 病的バリエント	89
007	血縁者診断で病的バリエント確定→MRI サーベイランス→乳癌発見	90
008	MGPT で診断, RRSO, CRRM	91
009	左乳癌, <i>BRCA1</i> バリエント (VUS) への対応	92

#### 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 関連乳癌・卵巣癌

010	広義の HBOC を疑って MGPT → <i>PALB2</i> に病的バリエント	93
-----	--	----

#### 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 関連乳癌

011	広義の HBOC を疑って MGPT → <i>ATM</i> に病的バリエント	94
-----	--	----

#### 遺伝性乳癌卵巣癌：HBOC

012	男性乳癌 ( <i>BRCA2</i> )	95
013	<i>BRCA1/2</i> 遺伝学的検査 (コンパニオン診断)	96
014	左乳癌典型例 ( <i>BRCA1</i> )	97
015	卵巣癌→乳腺のサーベイランス	98
016	卵巣癌, BRRM	99
017	腹膜癌 ( <i>BRCA1</i> )	100
018	RRSO+BRRM 同時実施 ( <i>BRCA2</i> )	101
019	異時性乳癌・卵巣癌を契機に HBOC 診断	102
020	RRSO →オカルト癌→卵管癌根治手術 ( <i>BRCA2</i> )	103
021	Lynch 症候群との鑑別	104
022	肺癌に対する CGP → <i>BRCA2</i> バリエント同定	105
023	転移性去勢抵抗性前立腺癌 ( <i>BRCA2</i> )	106

#### 家族性膵癌

024	サーベイランス	107
-----	---------	-----

#### 膵癌遺伝性リスク保有者 (膵炎症例)

025	家族歴から <i>BRCA1/2</i> 遺伝学的検査	108
-----	-----------------------------	-----

#### 遺伝性膵癌

026	コンパニオン診断ケース	109
-----	-------------	-----

#### 家族性大腸腺腫症：FAP

027	予防的大腸全摘・回腸囊肛門吻合術	110
-----	------------------	-----

028	結腸全摘・回腸直腸吻合術後の残存直腸癌	111
029	甲状腺癌	112
030	デスモイド腫瘍	113
031	十二指腸多発腺腫・粘膜内癌	114
032	attenuated FAP (AFAP), 外科治療	115
033	attenuated FAP (AFAP), 長期内視鏡サーベイランス	116
034	大腸腺腫：積極的摘除	117
035	早期胃癌	118
036	乳頭部腺腫(内視鏡的切除)	119

### 体細胞 APC モザイク

037	末梢血・大腸粘膜・ポリープから同一バリエント検出	120
-----	--------------------------	-----

### MUTYH 関連ポリポージス

038	孤発例	121
-----	-----	-----

### 若年性ポリポージス症候群：JPS

039	小児例	122
040	大腸型 ( <i>BMPR1A</i> )	123
041	全消化管(胃・腸管)型 ( <i>SMAD4</i> )	124

### Peutz-Jeghers 症候群：PJS

042	小児例に対する小腸内視鏡	125
043	子宮頸部腺癌・十二指腸癌など悪性腫瘍多発家系	126
044	肝内胆管癌	127

### Cowden 症候群 / PTEN 過誤腫症候群：CS/PHTS

045	大腸癌, 子宮内膜癌合併	128
046	重症持続型気管支喘息合併	129
047	両側乳癌の術後に腎細胞癌発症	130
048	出血をきたした巨大胃ポリープ	131
049	多発動静脈奇形	132

### 胃腺癌および近位胃ポリポージス：GAPPS

050	APC promotor 1B に病的バリエント	133
-----	--------------------------	-----

### 遺伝性びまん性胃癌：HDGC

051	典型例	134
052	乳腺小葉癌合併家系	135

### Lynch 症候群

053	高齢者異時性多発大腸癌 ( <i>MSH2</i> )	136
054	結腸癌 ( <i>EPCAM</i> )	137
055	脂腺系腫瘍, Muir-Torre 症候群	138
056	創始者バリエントと推測される 1 家系： <i>MLH1</i> 欠損	139

057	胆道癌	140
058	尿管癌	141
059	胃癌	142
060	十二指腸癌	143
061	子宮内膜癌→結腸癌(結腸全摘術)( <i>MSH2</i> )	144
062	子宮内膜癌( <i>MSH6</i> )	145
063	卵巣癌	146
064	脳腫瘍に対する CGP で診断( <i>MSH2</i> )	147
065	子宮癌・大腸癌( <i>MSH6</i> )	148
066	結腸癌( <i>PMS2</i> )	149
067	多数の関連腫瘍に対する治療・サーベイランス( <i>MLH1</i> )	150
068	子宮内膜癌, <i>MLH1</i> の VUS	151

### Lynch 症候群類縁疾患

069	<i>MLH1</i> germline epimutation	152
-----	----------------------------------	-----

### Lynch-like 症候群 : LLS

070	結腸癌	153
071	子宮内膜癌	154

### 先天性ミスマッチ修復欠損症 : CMMRD

072	両アレルに病的バリエント( <i>MSH6</i> )	155
-----	-----------------------------	-----

### 家族性大腸癌タイプ X : FCCTX

073	左側結腸癌好発家系	156
-----	-----------	-----

### 多発性内分泌腫瘍症 1 型 : MEN1

074	若年発症の原発性副甲状腺機能亢進症・インスリノーマ	157
075	膵・消化管神経内分泌腫瘍	158
076	胸腺神経内分泌腫瘍	159
077	プロラクチノーマ, 原発性副甲状腺機能亢進症	160
078	臨床的 MEN1 (バリエント未検出)	161

### 多発性内分泌腫瘍症 2 型 : MEN2

079	甲状腺髄様癌, 両側褐色細胞腫(MEN2A)	162
080	甲状腺髄様癌, 若年褐色細胞腫(MEN2A, 妊娠中)	163
081	甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)	164
082	甲状腺髄様癌, 両側褐色細胞腫, 舌粘膜神経腫, 巨大結腸症(MEN2B)	165
083	小児 MEN2A に対する早期甲状腺全摘術	166

### von Hippel-Lindau 病 : VHL 病

084	腎腫瘍への治療介入	167
085	副腎褐色細胞腫・膵神経内分泌腫瘍のマネジメント	168
086	小脳・脊髄多発血管芽腫	169

## 結節性硬化症：TSC

087	脳室内腫瘍に対する内視鏡治療	170
088	腎腫瘍と脳腫瘍を併発してアフィニトール®を投与した1ケース	171

## 遺伝性網膜芽細胞腫：RB

089	両側性RB，副鼻腔肉腫	172
090	RB1全欠失	173

## 遺伝性パラガングリオーマ

091	SDHB病的バリエーション	174
-----	---------------	-----

## 遺伝性褐色細胞腫

092	高齢者両側発生 (TMEM127)	175
-----	-------------------	-----

## Li-Fraumeni 症候群：LFS

093	Chompret の基準合致例	176
094	脈絡叢腫瘍，髄芽腫， <i>de novo</i> のケース	177
095	既往歴・家族歴から遺伝学的検査で確定	178
096	後腹膜脂肪肉腫，CGP で診断	179
097	乳癌発症を契機に診断	180

## 神経線維腫症 1 型：NF1

098	毛様細胞性星細胞腫に対する集学的治療	181
-----	--------------------	-----

## 神経線維腫症 2 型：NF2

099	両側聴神経腫瘍	182
100	脳神経鞘腫術後に発生した聴神経腫瘍	183

## 資料 口絵(ケース別 図・表掲載)

184



# 遺伝性乳癌卵巣癌：HBOC

## 転移性去勢抵抗性前立腺癌 (BRCA2)

**症 例** 60歳代，男性

**主 訴** 夜間頻尿

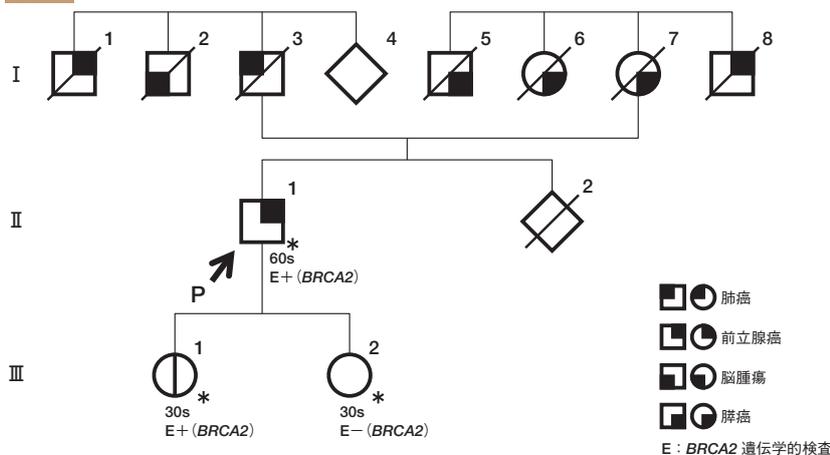
**既往歴** なし

**家族歴** 父/肺癌，父方おじ/前立腺癌，母/膵癌，母方おじ/膵癌，母方おじ/前立腺癌，母方おば/膵癌(図1)

**臨床経過** 夜間頻尿を契機に受診し，精査の結果，転移性前立腺癌(骨・リンパ節)と診断された。ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アンタゴニスト，抗アンドロゲン薬を用いたホルモン治療が開始されたが十分な治療効果は得られず，去勢抵抗性前立腺癌と診断された。その後，化学療法(ドセタキセル療法)が開始されていたが，PARP 阻害薬(オラパリブ)の適用診断として前立腺腫瘍組織を用いた FoundationOne<sup>®</sup> CDx がんゲノムプロファイル検査が実施され，BRCA2の病的バリエントが同定された[バリエントアレル頻度(VAF)69%]。結果開示の際に，オラパリブを用いた治療への適応性とともHBOCの可能性についても説明がなされた。その結果，オラパリブを用いた治療の実施を希望したが，遺伝学的検査は希望しなかった。しかし，病状が安定するとともに家族内で相談したことで遺伝学的検査を希望し，遺伝カウンセリング後にBRCA2の遺伝学的検査が実施された。その結果，腫瘍組織で同定されたもの同一のBRCA2病的バリエントが確認された。結果開示時に，男性乳癌や膵癌のリスクが高くなることと，そのサーベイランス法について説明した。

**血縁者への対応** 娘であるⅢ-1とⅢ-2に対して遺伝カウンセリングが行われ，両名とも血縁者診断を希望し，BRCA2の遺伝学的検査を受けた。Ⅲ-1にⅡ-1と同一のバリエントが同定されHBOCと診断され，乳癌・卵巣癌のリスクが高くなることから継続的なHBOC関連腫瘍のサーベイランスが重要であることが説明された。

図1 家系図



### ポイント

- BRCA2病的バリエント保持者の男性では前立腺癌の罹患リスクが高く，一般の2～6倍の罹患リスクがある。
- BRCA2病的バリエント保持者に発症する前立腺癌は遠隔転移やリンパ節転移の頻度が高く，予後が不良である。
- 前立腺癌で報告されたBRCA2バリエントの約50%は，生殖細胞系列バリエントに由来することが報告されており，PARP 阻害薬の選択の可否のみならず，推定生殖細胞系列病的バリエント (presumed germline pathogenic variant, PGPV) なので生殖細胞系列の病的バリエントの有無について遺伝学的検査を検討する必要がある。

### 参考文献

- ・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。第2版，金原出版，東京，2021。
- ・Abida W, et al : Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. JCO Precis Oncol, 1 : 1~16, 2017.
- ・Lang SH, et al : A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. Int J Oncol, 55 : 597~616, 2019.

**症 例** 70歳代後半, 男性

**主 訴** なし(便潜血反応陽性)

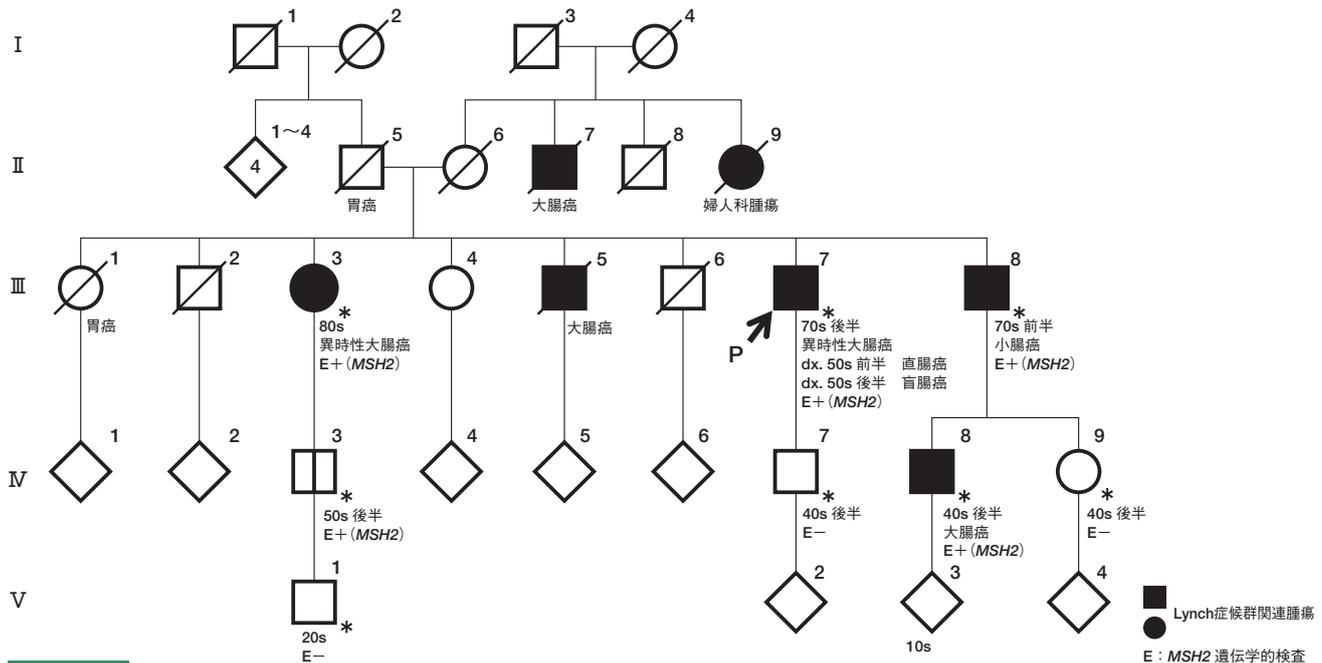
**既往歴** 50歳代前半/直腸癌, 50歳代後半/盲腸癌

**家族歴** 第1度近親者5名, 第2度近親者3名に消化器腫瘍あるいは婦人科腫瘍の既往(図1)

**臨床経過** 便潜血反応陽性を契機に近医で下部消化管内視鏡検査を受け, 下行結腸癌と診断され紹介された。改訂ベセスダガイドラインの5項目中2項目を満たし, 生検検体を用いた MSI 検査で MSI-High であった。既往歴・家族歴から Lynch 症候群が強く疑われる異時性多発大腸癌として, 残存結腸全摘術が施行された。術後, IHC 検査では, 腫瘍細胞の核における MSH2/MSH6タンパク質の発現消失が確認され, 遺伝学的検査で既知の MSH2 の病的バリエントが同定された。術後2年間無再発生存中で, Lynch 症候群関連腫瘍のサーベイランスを継続している。

**血縁者への対応** 発端者が Lynch 症候群と確定した時点で生存していた第1度近親者に対して血縁者診断を施行したところ, 4名中2名(Ⅲ-3とⅢ-8)に同一の MSH2 バリエントが同定された。2名には Lynch 症候群関連腫瘍の罹患歴があった。第2度近親者のうち, Lynch 症候群と診断された親をもつ4名に対する血縁者診断では2名に同バリエントが認められた(Ⅳ-3とⅣ-8)。下部消化管内視鏡検査を行ったところ, 両名ともに結腸にポリープを認め内視鏡的に摘除したが, 組織学的にはいずれも粘膜内癌であった。その後も Lynch 症候群の定期的サーベイランスを継続している。

図1 家系図



### ポイント

- 本ケースは70歳代後半と高齢ではあったが, 異時性多発大腸癌と Lynch 症候群の家族歴を有していたことから Lynch 症候群の1家系の同定に至ったケースである。
- 同時性あるいは異時性多発大腸癌や Lynch 症候群を疑う濃厚な家族歴を有する患者では, 高齢者であっても Lynch 症候群を疑う必要がある。
- 遺伝学的検査で患者や at risk となる血縁者から発端者と同じバリエント保持者を可能なかぎり同定し, 遺伝学的検査を行ったうえで, 適切なサーベイランスを行っていくことが重要である。

### 参考文献

- 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版. 金原出版, 東京, 2020.