

## 【第135回生涯教育講座】

## 大きく変わりつつある卵巣癌の動向と最新事情

きょう  
京さとる  
哲

キーワード：卵巣癌，維持療法，PARP 阻害剤，HBOC，RRSO

## 要 旨

卵巣がんは診断時にはすでに進行している症例が多く、予後が悪い疾患である。しかしながら、ここ数年で卵巣癌治療の動向は大きく変わりつつあり、治療成績が大幅に向上してきた。特に手術と術後抗がん剤治療の後に行われるPARP阻害剤による維持療法の進歩は著しく、無増悪生存や全生存率を大幅に向上させている。

卵巣癌には BRCA1/2 遺伝子変異に起因する遺伝性のもの（遺伝性乳がん卵巣がん：HBOC）が予想以上に多く、発症時の遺伝子検査や術後維持療法の適応を決めるコンパニオン診断でそれが判明することがある。したがって卵巣がん治療に際しては遺伝カウンセリングが重要である。

卵巣がん（特に漿液性癌）は卵管の先端にある卵管采から発生する事が証明されており、卵巣がん予防の観点から、良性の婦人科手術時に卵管を予防的に切除することが日常的に行われている。また卵巣がん未発症のHBOC患者では、リスク低減卵巣卵管切除術が積極的に行われるようになっている。「卵巣癌といえば遺伝性」というぐらいの認識を持って日常診療にあたるべきである。

## はじめに

卵巣癌は子宮頸癌、子宮体癌と並んで代表的な婦人科癌であるが、その成り立ちや発癌機序は不明な点が多く、ゲノム医療などの最新治療に関しても他の癌腫に比べ大きく後れを取っていた。しかし、最近その発癌機構の一旦が明らかになり、

また治療法に関する新しい概念が導入され、今まさに転換期を迎えている。本稿では産婦人科以外の医師にも知っていただきたい、実臨床に役立つ up to date の情報を紹介する。

## 疫学：進行癌が多い卵巣癌

卵巣癌は50-70歳をピークに発症する中高年女性の癌であるが、わが国では年間13,000-14,000人発生し、約5,000人（2020年）が死亡している<sup>1)</sup>。罹患率、死亡率とも年々増加しているのが問題と

Satoru KYO

島根大学医学部産科婦人科学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部産科婦人科学講座

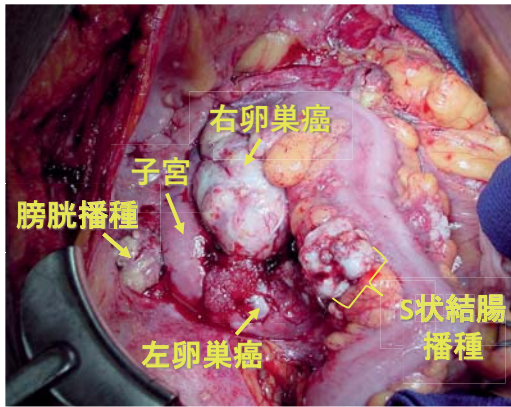


図1 典型的な卵巣癌Ⅲ期症例の開腹所見

両側卵巣、特に右卵巣が腫大し、膀胱腹膜やS状結腸に広汎な播種を来している。

なっている。また子宮頸癌、子宮体癌に比べ、はるかに死亡率が高い。これは卵巣という臓器が腹腔内の閉鎖空間にあり、検診が困難であること、また卵巣に異常が起こっても、機能的にも、部位的にも症状が出にくいこと、などにより早期発見が困難なことが要因である。実際に卵巣癌の約半数は予後不良なⅢ、Ⅳ期の進行症例である。伸展様式の代表は播種で、腹膜、腸間膜、大網に広汎に播種病変を形成するのが特徴で、血行性転移は他の癌種に比べ少ない(図1)。

### 卵巣癌は卵巣以外から発生する！

上皮性卵巣癌はその組織型から漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌、粘液性癌の4つに大別され、漿液性癌が最も高頻度で約半数を占める。上皮性卵巣癌は従来、卵巣の上皮から発生すると考えられていたが、漿液性癌に関して最近大きな発見があり、卵巣からではなく、隣接する卵管(特に卵管先端部の卵管采)から発生する仮説が証明された。これは驚くべき発見であり、まず卵管采上皮に上皮内癌(Serous Tubal Intraepithelial Lesion: STIC)が発生し、排卵時の卵巣との接触などによりこれが卵巣に移植され、卵巣内の微小環境に

より漿液性癌に進展するというものである<sup>2)</sup>。また明細胞癌、類内膜癌は、子宮内膜の細胞が月経血の腹腔内への逆流により卵巣に子宮内膜症を発生させ、そこから異型内膜症を経て発癌すると考えられている。したがって明細胞癌、類内膜癌は子宮内膜が由来と考えられる。このように卵巣癌はその多くが卵巣外に起原を持つ imported cancer であると言われている。

主として漿液性癌が卵管由来であるという概念が出てからは、子宮筋腫などの良性疾患の手術時に、将来の卵巣癌発症を予防するため、卵管切除術を追加するようになってきた。実際に、良性腫瘍の手術時に予防的卵管切除を追加した群は、将来卵巣癌を発症する頻度が有意に減少することが明らかになっている<sup>3)</sup>。

### 卵巣癌の意外に多くは遺伝性だった！

従来から卵巣癌のリスクファクターとして親族に乳がんや卵巣がん患者がいる、など遺伝の関連性が指摘されていた。近年、DNA修復酵素であるBRCA1/2の遺伝子変異が発見され、その胚細胞性(germline)変異による遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer)に該当する患者が卵巣癌全体の約15%に達することがわかってきた<sup>4)</sup>。卵巣の漿液性癌に限定すると30%近くが遺伝性のHBOCであると言われる<sup>4)</sup>。このように高頻度に遺伝性卵巣癌が存在することから、卵巣がんを発症した患者にはBRCA1/2の遺伝子検査を行うことが保険で認められている。この点、同じ遺伝性癌でも、罹患数が卵巣癌の約10倍の乳癌は実態がやや異なっており、遺伝性乳癌は卵巣ほど高頻度ではない。このような背景から、乳癌の場合、BRCA1/2の遺伝子変異検査が保険適用となるのは、45歳以下

の発症者、60歳以下のトリプルネガティブ乳癌、2個以上の原発乳癌、第3度近親内に乳癌または卵巣癌を発症した人がある、男性乳癌など、いずれかの条件を満たす必要がある。一方、卵巣癌を発症したら、全ての患者が HBOC 検査の保険適用となることを知っていただきたい。

### ここ数年で大きく変わった卵巣癌治療

卵巣癌の治療原則は手術である。根治手術は、基本術式である両側付属器摘出+子宮摘出+後腹膜リンパ節郭清に加え、播種などを可能な限り摘出する腫瘍減量術 (PDS: Primary Debulking Surgery) である。さらに術後は、進行症例では残存腫瘍の消失や再発予防を目的として化学療法を行う。化学療法に用いられる薬剤は、ここ20年ぐらい変化なく常に gold standard であり続けているタキサン系+プラチナ系のコンビネーションである (TC 療法: タキソール・カルボプラチン)。

ところで従来の進行癌症例では、PDS の後に TC 療法を6コース行えば、治療は終了し、後は再発がないことを祈るばかりであった。逆に言えば、再発してくるのを待つだけであった (図2)。一方、卵巣癌の予後因子として血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の発現増加が知られるようになり、その阻害剤である抗 VEGF 抗体 (ベバシズマブ) を抗癌剤と併用し、抗がん剤終了後も維持療法として継続することで、無増悪生存が改善されることが報告された<sup>5)</sup>。2013年からわが国でもベバシズマブが使用できるようになり、抗がん剤治療後の維持療法という概念が創出された。維持療法の出現は、卵巣癌の治療成績を大きく底上げする原動力となった (図2)。特に2018年に維持療法として使用できるようになった PARP 阻害剤 (オラパリブ) の登場は、生存率を大幅に改善し、まさに卵巣がん治療の革新的成果といえる。図3は BRCA1/2変異を有する進行卵巣癌患者に術後化学療法とそれに引き続いてオラパリブによる維持

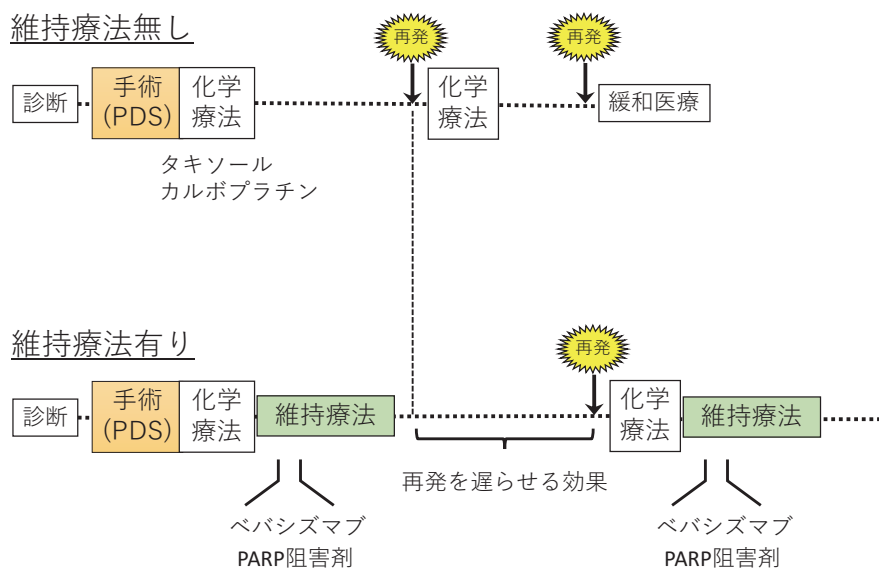


図2 維持療法登場による卵巣がん治療スキームの変化

手術後の術後補助化学療法後に維持療法を追加することで再発を大幅に遅らせることが出来るようになった。

PDS: Primary Debulking Surgery

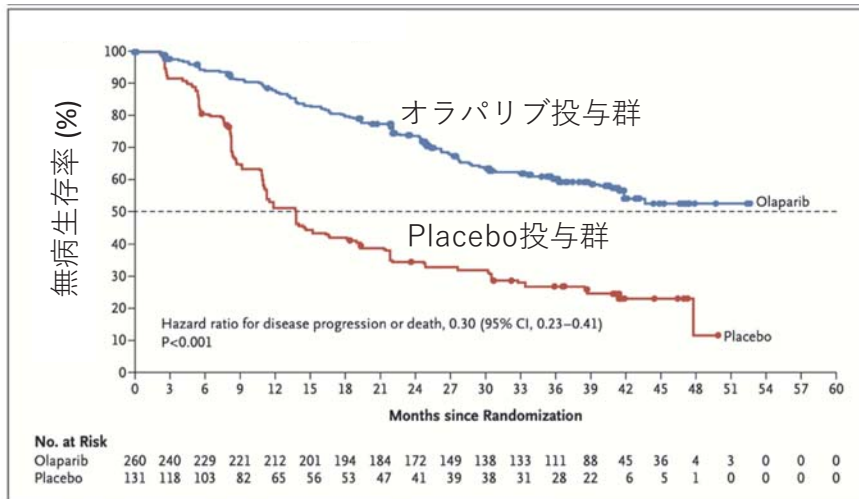


図3 卵巣癌に対するオラパリブ維持療法による無増悪生存の改善効果

対象患者は germline の *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌患者である。手術を行い、術後抗がん剤治療後に維持療法としてオラパリブもしくは placebo を投与した比較臨床試験の結果を示す。文献6からの改変引用。

療法を行った臨床試験の無増悪生存曲線を示している<sup>6)</sup>。Placebo 群に比べ、投与初期から圧倒的な生存延長効果を示し、後半ではほぼ平行な生存曲線を示している。維持療法に限らず、ここまで大きな差を示す臨床試験は過去になく、PARP 阻害剤の絶大な効果を認識する結果となった。後に同じ PARP 阻害剤としてニラパリブも使用できるようになり、現在ベバシズマブ、オラパリブ、オラパリブ+ベバシズマブ、ニラパリブの4種類の維持療法が選択できる贅沢な環境が整っている。今やどの維持療法を選択するか悩む状況となっており嬉しい悲鳴である。術後抗がん剤治療後は再発を待つばかりであった従来の卵巣癌の治療からみて、まさに隔世の感がある。

コンパニオン診断による治療個別化の概念

PARP 阻害剤の保険適用条件として、*BRCA1/2* 変異やゲノム不安定性を判別する HRD 検査 (*BRCA1/2* 変異もわかる) が行われる。PARP 阻害剤は *BRCA1/2* 変異や HRD スコアの高い人

ほど効果を発揮することが明らかになっているためである。この原理を簡単に説明する (図4)<sup>7)</sup>。PARP 阻害剤は PARP による DNA 1 本鎖切断の修復を阻害する薬剤である。したがって、日々自然に傷が付く DNA は、PARP 阻害剤存在下では 1 本鎖切断が蓄積した状態となり、それは DNA の複製を通じて最終的には 2 本鎖切断状態となる。*BRCA1/2* などの 2 本鎖 DNA 切断の修復酵素は、これを修復してゆくが、もし *BRCA1/2* に遺伝子変異があると、その機能が損なわれ、2 本鎖切断を修復できなくなり、これにより細胞が生存できなくなる。つまり *BRCA1/2* に変異があると、PARP 阻害剤による細胞死が誘導されやすくなるわけである。ゲノム不安定性を判別する HRD 検査も、同様に 2 本鎖 DNA 切断の修復酵素群の状態を反映するマーカーであり、これが陽性なら PARP 阻害剤が効きやすくなる。このように抗がん剤の薬効を予測するために行う検査をコンパニオン診断と呼ぶ。

現在では卵巣癌術後の抗がん剤治療後に使用す



る PARP 阻害剤の効果を予測するため、BRCA1/2検査やHRD 検査をコンパニオン診断として行うことが常道となっている。その結果により最適な維持療法が上記の4つの選択肢の中から決定されるのである。

**卵巣癌に対するがんゲノム医療の現状は厳しい**

すでにごんゲノム医療は保険適用としても日常臨床に取り入れられているが、化学療法抵抗性を示す難治性の卵巣癌の場合、遺伝子パネル検査で有効な分子標的治療に結びつくケースはかなり限定的である。よく知られている癌遺伝子の変異として、p53遺伝子変異が漿液性癌では90%以上の効率に見つかるが、p53遺伝子変異に対する有用な分子標的治療薬は存在しないのが現状である。他の癌腫でもよく見られるMAPKカスケードやPI3K/AKTカスケードの癌遺伝子変異なども比

較的高頻度に見つかるが、それに対応する分子標的治療薬の中で保険適用のものは極めて限定的であり、また実際の治療効果も十分ではなく、遺伝子パネル検査に基づくがんゲノム医療が卵巣癌の治療成績を向上させるには至っていない。

他癌腫での適用が拡大されつつある免疫チェックポイント阻害剤の卵巣への使用は、世界的には臨床試験が行われている段階である。免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測するMSI(マイクロサテライト不安定性)陽性の頻度は卵巣癌では極めて低く、子宮体癌では約20-30%陽性で免疫チェックポイント阻害剤がすでに保険適用となっているのとは対照的である。臨床試験では抗がん剤やPARP阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の併用が試みられているが、十分な成績が得られていないのが現状である。

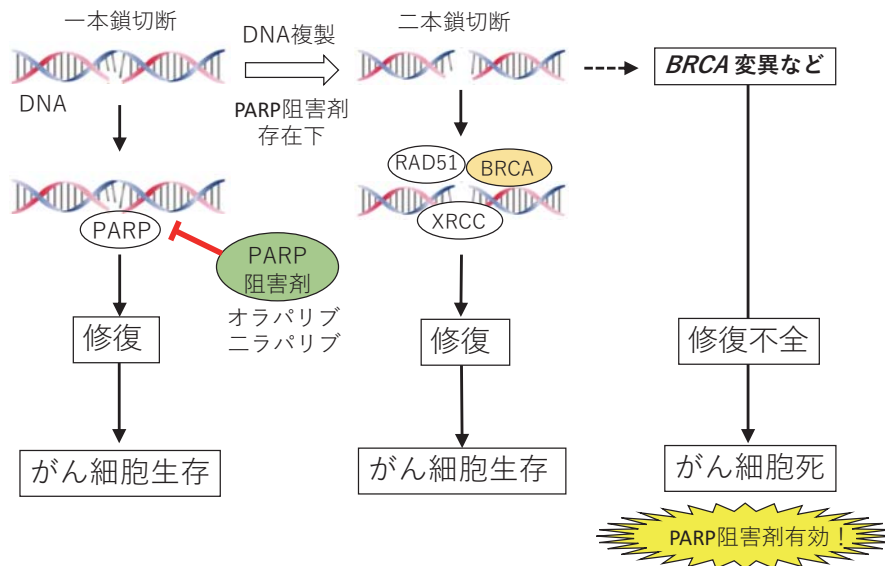


図4 PARP阻害剤の細胞死誘導作用機序

1本鎖DNA修復酵素であるPARPの阻害剤は最終的に1本鎖DNA修復不全をもたらし、それがDNA複製を通じて二本鎖DNA損傷へと変化し、BRCA1/2などの二本鎖DNA修復酵素で修復される。BRCA1/2遺伝子変異があるとその機能が損なわれ、二本鎖DNA修復酵素が出来ず、結果的に細胞死が誘導される。これがPARP阻害剤の細胞死誘導機序である。一方、PARP阻害剤がPARPをDNAに置き留める(trapping)ことで、DNA修復の阻害となり、細胞死が誘導される、という別の作用機序もある。

卵巣がん治療には遺伝カウンセリングが重要

前述したように、卵巣癌と診断されれば、BRCA1/2の遺伝子検査を保険で受けることができる(図5)。これは HBOC の診断のために行われる。ここで問題なのは、卵巣癌と診断され治療を受ける患者は、遺伝性疾患 HBOC の検査を希望する者ばかりではない。自分の治療に必死な状況で、家族や親族にまで影響が及ぶ遺伝性疾患の検査を受けるかどうか、これは患者ごとに考えが異なる。それどころではないという患者も当然いる。一方、HBOC がわかって自分の親族や娘に対しての早期ケアを出来るメリットを理解し、積極的に受けたいという者もいる。HBOC に関する正確な情報提供と患者の選択肢を提示し、道標

を示すために遺伝カウンセリングが重要な役割を果たすことになる。

一方、進行癌症例では、上述した PARP 阻害剤の適応決定のためのコンパニオン診断で BRCA1/2の変異が判明することがある(図5)。漿液性癌では約30%が HBOC であるので、コンパニオン診断で期せずして高頻度に判明するのである。HBOC 検査を受けるつもりがなくても、維持療法のためのコンパニオン診断でそれが判明し、患者はいやがおうにも HBOC であることを知る場合がある。ここでも遺伝カウンセリングが重要な役割を演じる。自分が発症した卵巣癌が遺伝性であり、将来娘や親族にも乳がんや卵巣癌を発症するリスクがあることを誰がどう伝えるのか? 遺伝カウンセリングの重要性は益々大きく

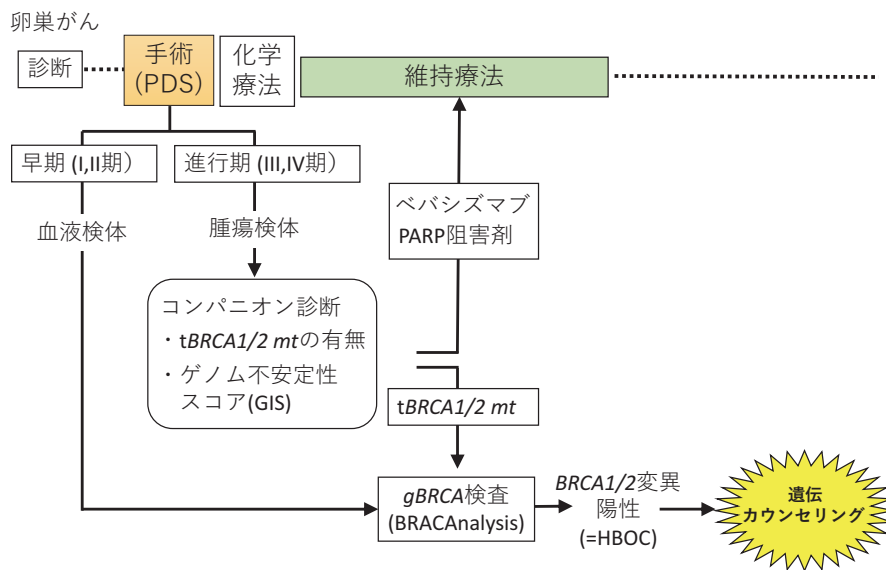


図5 卵巣癌治療におけるコンパニオン診断と BRCA1/2遺伝子検査の位置付け

卵巣癌の進行期症例では、手術、抗癌剤治療後の維持療法が適応となり、使用するPARP阻害剤の選択のためにコンパニオン診断を行う。コンパニオン診断は摘出した腫瘍検体を用い、腫瘍細胞における BRCA1/2変異(tBRCA mt)およびゲノムの不安定性(Genomic Instability Status: GIS)を見る。これらの結果により PARP 阻害剤使用の適否及び種類を決定する。腫瘍細胞に tBRCA mtがあった場合、それが胚細胞性のもの(gBRCA mt=すなわち遺伝性)かどうかを血液検体を用いた検査(BRACAnalysis)によって判別する。早期卵巣がんの場合は、そもそも維持療法の適応がないためコンパニオン診断は不要であるが、保険でBRACAnalysisを行う事ができる。結果が陽性なら、HBOC が確定し、遺伝カウンセリングの対象となる。

なっている。

### 若年卵巣癌患者への対応

卵巣は女性ホルモンを分泌し、排卵を起こす臓器であるので、若年者が卵巣癌に罹患し、手術で卵巣を摘出しなければならない状況においては、妊孕性（妊娠できる可能性）を温存する治療を考慮する必要がある。卵巣癌の手術の基本は当然原発臓器の摘出であるが、片側性の卵巣がんの場合、健側（対側）の卵巣（+子宮）を残せる余地がないのだろうか？ もちろんこれに関するランダム化比較試験は実施不可能であり、コホート研究でのデータから解析するしかないが、現時点では卵巣癌の早期（I期）症例では、健側の卵巣（+子宮）を残す手術を行っても、両側摘出した場合と予後は変わらないことが示されている<sup>8)</sup>。したがって、症例を選べば妊孕性温存手術も可能である。

一方、上皮性卵巣癌ではなく、特殊な胚細胞性卵巣悪性腫瘍がある。胚細胞性卵巣悪性腫瘍は若年女性（10歳台～20歳台）に発生するのが特徴で、年齢からほぼ診断することが可能である。若年女性ゆえ、当然妊孕性温存手術が検討されるべきであるが、幸いこの特殊な卵巣腫瘍は極めて抗がん剤感受性が高く、手術で摘出が出来なかった場合でもBEP療法(Bleomycin+Etoposide+Cisplatin)で完治する可能性がある。したがって、無理に両側卵巣や子宮を摘出する必要はなく、基本的に進行期にかかわらず、片側卵巣+子宮を温存することを考慮できる<sup>9)</sup>。以上、早期の卵巣癌と胚細胞性腫瘍では認容性を温存できる可能性があることに留意されたい。

### 卵巣癌は予防できるのか？

従来から疫学的に女性ホルモン製剤（ピル）を

服用している患者には卵巣癌の発生が少ないことが報告されてきた<sup>10)</sup>。この原因は未だに未解明であるが、一つの仮説として、ピルによる排卵抑制が卵管采の卵巣への接触頻度を減らし、卵管采のSTIC病変が卵巣に接触する機会が減るためではないかと考えられている。実臨床では卵巣癌を予防する目的でピルを服用することはないが、避妊や月経痛の改善のためにこれを服用している患者は、卵巣癌予防にもなっているという認識は持って良い。

より直接的な卵巣癌予防策として、前述したように良性疾患での婦人科手術時に、予防的に卵管を切除する方法が広く浸透している。これはあくまで良性疾患の婦人科手術時に付随して行うもので、かつて広く行われていた虫垂切除のようなものである。

一方、婦人科手術とは無関係に、未発症の卵巣、卵管を切除するリスク低減卵巣卵管切除(RRSO: Risk Reducing Salpingo Oophorectomy)と呼ばれる手術がわが国でも拡がりつつある。これは、germlineのBRCA1/2遺伝子変異を有するHBOC患者の卵巣癌予防のために行われるもので、2020年4月より保険適用となっている。注意すべき事は、すでに乳癌を発症している患者にしか保険が適用されないということである。つまり、乳癌を発症したが、未だに卵巣癌は未発症で、将来的に卵巣癌を発症するリスクが高いと想定される患者に保険が適用されるわけである。HBOC患者でも乳癌、卵巣癌を発症していない患者には保険適用がなく、自由診療として行うことになる。乳癌、卵巣癌未発症者に対するRRSOは、将来的な乳癌の発症を約50%、卵巣癌の発症を約80%低減するといわれている。RRSOで乳癌の発症リスクが減るのは、おそらく卵巣から分泌される

女性ホルモンであるエストロゲンが、卵巣摘出により減少し、乳癌発症予防に働くのではないかと考えられている。

## ま と め

ここ数年で大きく変わりつつある卵巣癌の動向と治療を紹介した。他科の医師が知っておくべき重要なポイントとしては、1. 卵巣癌ではPARP阻害剤による維持療法で生存が大幅に向上していること、2. 卵巣癌には遺伝性のものが予想以上に多いこと、3. 特に乳癌患者ではHBOCを疑い将来の卵巣がん発リスク症を念頭に置くこと、4. 卵巣がん治療に際しては遺伝カウンセリングが重要であること、5. 症例を選べば妊孕性温存手術も可能であること、6. *BRCA1/2* 変異陽性患者（遺伝性乳癌卵巣癌）に対してリスク低減卵巣卵管切除術が積極的に行われるようになってい

ること、が挙げられる。「卵巣癌といえば遺伝性」というぐらいの認識を持って日常診療にあたるのがポイントで、女性患者の診療においては常に家族歴を重視することを推奨したい。これらの情報が総合診療、内科、外科など他科の先生の診療の一助になれば幸いである。

本論文に関連する利益相反の開示

講演料：アストラゼネカ株式会社、武田薬品工業株式会社、中外製薬株式会社

研究助成金：中外製薬株式会社

## 謝 辞

本総説論文を発表する機会を与えていただきました島根県医師会、島根大学医学部医師会の関係各位に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス  
<https://ganjoho.jp/public/index.html>
- 2) Kyo S, Ishikawa N, Nakamura K, Nakayama K. The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies. *Cancer Med.* 9:421-431. 2020.
- 3) Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 107:dju410.2015. doi: 10.1093/jnci/dju410.
- 4) 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.* 29:1043-1049, 2019.
- 5) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 365:2473-2483, 2011.
- 6) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 379:2495-2505, 2018.
- 7) Kyo S, Kanno K, Takakura M, Yamashita H, Ishikawa M, Ishibashi T, Sato S, Nakayama K. Clinical Landscape of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Molecular Mechanisms and Clues to



- Overcome Resistance. *Cancers* (Basel). 14:2504, 2022.  
doi: 10.3390/cancers 14102504.
- 8) Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 115:4118-4126, 2009.
- 9) 京 哲 胚細胞性腫瘍 pp174-pp176. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020年版 第5章 日本婦人科腫瘍学会編
- 10) Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 216:580.e1-580.e9. 2017.