

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	5	BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性にリスク低減卵巣卵管切除術は勧められるか
P	BRCA変異陽性者	
I	RRSO	
C	検診群	
臨床的文脈	RRSOは卵巣癌ハイリスク者の癌発症予防のために実施される。病変のない健常な臓器を切除するため、利益が損失を上回っている必要がある。卵巣卵管癌の発症リスクや死亡率低下(生存率の向上)、乳癌のリスク低減効果、卵巣癌のリスクが軽減することによる不安低減効果などが利益である。一方で外科的な閉経状態となるため更年期症状や心血管障害、骨粗鬆症等の有害事象がある。また、これらを統合してRRSOにメリットがあるのかQOLを含めた医療経済の面からの検討も必要である。	
O1	卵巣卵管癌のリスク低減効果	
非直接性のまとめ	日本人を対象とした報告はない。欧米の報告である。	
バイアスリスクのまとめ	RRSO後、卵巣卵管癌の発症はありえないので、すべて腹膜癌を関連癌として検討している。大きなバイアスリスクはないと考えられる。	
非一貫性その他のまとめ	すべての報告で結果は一致している。これまでのメタ解析の結果も一致している。	
コメント	RRSO群で観察期間に癌発症が0の報告があり(Evans, 2009)これは除外してメタ解析を実施した。腹膜癌を含めた卵巣癌関連癌のincidence減少は確実と考えられる。	
O2	全生存率改善効果	
非直接性のまとめ	日本人を対象とした報告はない。欧米の報告ではあるが日本に外挿可能である。	
バイアスリスクのまとめ	エンドポイントが総死亡であり、RRSOを受けた時点を開始とするため、比較的バイアスの入り込む余地は少ないと考えられる。	
非一貫性その他のまとめ	3つの論文の結果は一致している。非一貫性は認めない。	
コメント	RCTは倫理的にも実施時は難しく、バイアスの入り込む余地は排除できない。しかし、RRSO実施後の腹膜癌の発症率や生存率については比較的客観的に評価ができると考えられる。検診群との比較では、経済的な背景やリスク認知の差などが結果に反映されている可能性があるが、その各国共通の指向性も含めた結果と考えることもできる。	
O3	乳癌発症リスク低減効果	
非直接性のまとめ	わが国では一般乳癌の好発年齢は欧米とは異なり、閉経前乳癌がdominantではあるが、RRSOによる乳癌発症リスクへの影響は異なる可能性がある。ただし、HBOCにおけるわが国の年齢階級別の累積罹患リスクのデータがないため、閉経後乳癌の発症リスクの詳細	
バイアスリスクのまとめ	これまで従来法では、RRSOを実施した群とスクリーニングを行った群と比較すると今回のメタ解析でもHRで0.55(0.46-0.65)と有意に乳癌の発症リスクは低下している。一方、BRCA遺伝子検査を受け、RRSOを受ける人は乳癌発症後の人が多く、またRRSOを受けた人も遺伝子検査を受けてからRRSOを受けるまでの期間は検診群に割付し、人年法で評価する方法がオランダのグループから提唱された。そこで人年法で解析を行った論文をメタ解析すると乳癌発症リスクは減少していないことが示された。ただ、50歳以下のBRCA2変異保有者にはRRSOによる乳癌発症リスク低減効果は認められた、という報告が最近出された(Kosopoulos, 2017)。castrationによりホルモン受容体陽性の乳癌発症が抑制される可能性もあり、HBOCのsubgroupに有用である可能性もあり、今後さらに検討を行う必要がある。	
非一貫性その他のまとめ	従来法では多くの方法でハザード比でRRSOは有意にその後の乳癌発症を抑制している。一方、人年法を用いた研究ではすべての報告で乳癌の有意な減少効果は認めていない。最近では、BRCA1/2別、50歳以下で乳がんリスクを抑える、などサブグループ解析で有意差がみられている。乳癌リスク抑制効果はHBOC全体ではなくサブグループに対して認められ	
コメント	従来法では過大評価するバイアスが入る可能性がある。バイアスの影響が少ないと考えられる人年法ではRRSO群および検診群で有意差を認めていない。ただし、われわれの経験では、RRSOを実施したHBOC患者約50名の中には1名も乳癌発症者はいないので、上記非直接性に記載したような国内外の乳癌の好発時期の影響も考慮する必要があるのかもしれない。わが国でも大規模な、閉経前後、BRCA1/2ごとのサブグループ解析が必要と思わ	
O4	癌への不安軽減効果	
非直接性のまとめ	リスク低減卵巣切除術について、初期の研究はBRCAの遺伝子変異の情報がなく、家族歴などからリスクの高い人が受けているので、特にRRSO前後の不安や抑うつ改善には遺伝子変異陽性の心的衝撃の影響などが含まれていない対象者もいることに注意を要する。最近の研究ではこのバイアスは殆ど見られない。	

バイアスリスクのまとめ	アンケート、インタビュー調査なので、客観的な指標を用いているが、その総合的な評価が難しい。
非一貫性その他のまとめ	RRSOを受けることにより不安や癌発症の心配が軽減するという報告が多い。リスク認知についてはRRSO後、自分のリスクについて適切に認識していること一致している。またRRSOを受けたことに対する満足度が高いことはすべての報告で一致している。
コメント	大規模な前向き研究が少なくデータは限られているが、少なくともRRSOにより癌発症の不安軽減は一致している。これは適切なリスク認知が得られていることによると考えられる。

05	医療コスト
非直接性のまとめ	日本からのリスク低減手術の医療経済効果に関する報告がなされた。海外のSRでも、リスク低減手術のQOLを含めた費用対効果が優れていることは指摘されているが、わが国の報告でもBRCA1変異保持者はRRM+RRSO、BRCA2変異保持者はRRMを行う群が最もQALYが高くかつ費用も安いことが示された。
バイアスリスクのまとめ	乳癌や卵巣癌の罹患リスク、化学療法を受ける割合、などの仮定には日本HBOCコンソーシアムの登録データを使用した。
非一貫性その他のまとめ	RRSO単独、あるいはRRSO+RRMがサーベイランス群と比較してQOLを含めた医療経済の面でcost effectiveであることはすべての報告で一致している。また、一般女性の卵巣癌のリスクに応じた試算データもあが(Manchanda, 2017)、卵巣癌のリスクが10%あればRRSOはコストの面およびQALY増加の面からもRRSOを実施しない場合に比べて優位であった。
コメント	2020年4月の診療報酬改定で、BRCA遺伝学的検査やRRSOなどが保険収載され、医療費の再検討が必要。さらに、わが国の論文はRRSO45歳、RRM35歳に受けることを仮定して試算している。当事者がどのくらい将来費用がかかるか、RRSOを受ける時期などのdecision makingにも資するようなデータが有ることが望まれる。

06	早期閉経の影響
非直接性のまとめ	一般のoophorectomy後の評価と同一でよいか、一般には良性疾患で切除した場合と同一の身体症状が生じると考えられるが、RRSOは生命予後改善のために必要なために実施する1つの医療行為であるので、QOLに関する評価は異なる可能性がある。Oophorectomy後に認知症のリスクが高まる、とする報告もあるが、BRCA変異陽性者には報告がなかったため、今回は検討しなかった。
バイアスリスクのまとめ	後ろ向きの研究が多いため、多くは診療録の記録をもとにデータを収集している。カルテ記載の不備や情報の散逸があれば評価が変わる可能性あり。
非一貫性その他のまとめ	RRSO後、更年期症状悪化と膣の乾燥化について高率に訴えが一致している。骨粗鬆症の範疇に入る人の割合もRRSO群で高い。現時点ではBRCA変異陽性者を対象としたRRSOによる心疾患のリスク、認知症(dementia)発症リスクに関する報告はない。
コメント	RRSOにより、卵巣欠落症状は症状の程度の差はあっても確実に発症する。問題は、BRCA変異陽性者に特異的な考慮すべき病態があるのか否か、また一般のoophorectomyで指摘されているような生命予後に与えるような長期的な影響があるのか、の2点である。更年期症状がある場合のHRTについて、BRCA変異陽性者であっても乳癌リスクを上昇させないことがメタ解析で示された。現時点では一般のoophorectomyに準じた対応でよいと考えられ

【4-10 SR レポートのまとめ】

BRCA1 あるいは BRCA2 遺伝子変異をもつ女性にリスク低減卵巣卵管切除術(RRSO)は勧められるか、について以下の6つの観点から検討を行った。

1. 卵巣卵管癌発症リスク低減効果

RRSOにより卵巣卵管は切除されるのでこれらの癌発症リスクは0になるが、卵管采を origin とする腹膜癌の発症リスクについて、これまで検討されてきた。RRSO後の卵巣癌関連癌の発症頻度について7つの関連論文を用いてメタ解析を行ったところ、有意に incidence は減少していた(HR:0.16(0.12-0.21))。これはこれまでのメタ解析の結果とも一致している。採用論文の報告では RRSO 後 20 年で、腹膜癌発症リスクは 4%程度とされている。

2. 全生存率改善効果

RRSOにより、BRCA 変異陽性者の生命予後が改善するかは6つのアウトカムで最も重要な課題と言える。病変がない臓器をハイリスクという根拠から切除するため、卵巣切除に伴う有害事象を加味した overall survival に利益がなければ実施する意義が乏しいことになる。

この点については3つの論文があり、いずれも生命予後の改善効果を示しており、メタ解析の結果でも有意な総死亡率の低下が示されている(HR: 0.28(0.18-0.42))。2018 年度版以降追加検討すべき論文は見当たらなかった。

ただ、至適な実施時期(年齢)については検討されている論文がなく、またその実施は各人の自由意思によるため、症例の集積が必要である。

3. 乳癌発症リスク低減効果

これまで RRSO により卵巣癌のみならず乳癌発症のリスクも下がることが、過去のメタ解析で示されていた(Rebbeck, 2009)。今回、RRSO と乳癌発症リスクを検討した11の論文全体をメタ解析すると同様の所見が得られた(HR:0.80(0.72-0.89))。ただ、BRCA1/BRCA2 に分けてメタ解析を行うと、BRCA2 変異保持者では乳がんリスクは低下しているものの BRCA1 変異陽性者では、BRCA1 変異陽性者では RRSO による乳がんリスク低減効果に有意差が認められなかった。

一方、オランダのグループにより、観察期間のバイアス(30 歳あるいは遺伝子検査を受けたときから観察期間をスタートする、その前に発症している人は除外する、RRSO を受けるまでの期間はスクリーニング群の人年にカウントする等)などがあり、RRSO を行っても乳癌発症リスクは減少しないのではないかという論文が出された(Heemekerkerk-Gerritsen, 2015)。そこで、人年法で評価を行っている3つの論文をメタ解析したところ、乳癌に有意な減少は認められなかった(0.92(0.67-1.26))。これは BRCA1 および BRCA2 のサブグループに分けて解析しても同様な結果が得られた。

これまで予想されていたよりも RRSO の乳癌発症リスク低減効果は低い可能性もある。すなわち、HBOC 全体には乳癌リスクの減少効果は認められないが、あるサブグループだけ(閉経前後、50 歳以下、BRCA1 あるいは BRCA2 のみ、など)利益がある可能性もある。今後、さらに、BRCA1 あるいは

BRCA2 別に、また年齢、閉経前後での検討などサブグループでの評価が必要と思われる。実際、50歳以下の BRCA2 変異保有者は乳癌リスクが下がるという報告が見られる (Kotsopoulos, 2017)。逆に、RRSO のリスク低減効果は、BRCA1 変異陽性者では長期に継続するが、BRCA2 変異保持者では、RRSO 後 5 年経過すると効果がなくなるという報告もある (Choi, 2021)。

現時点では、RRSO による乳がんリスク低減効果については一定の結論が得られていないと考える。

また、わが国の一般乳癌では、閉経後の乳癌は欧米と比較して少ない傾向にあり、わが国の乳癌減少効果についてはわが国独自のデータが必要である。(ちなみにがん研有明病院在職時のデータでは、RRSO50例の中で確認する限りでは乳癌者はいない。)

4. 癌への不安軽減効果

これはアウトカム6の早期閉経の影響などと RRSO 後の QOL 調査の1つとして行われている研究が多い。

研究の方法は、対象者に RRSO の前後で質問紙を用いたアンケート調査あるいはインタビューによる。ここでは文献検索で確認できたコホート研究9報、SR1 報を用いた。いずれも卵巣癌発症のリスク認知は適切に低下している点は共通している。

不安や抑うつは RRSO 前後で改善しているとする研究が多い。しかし、RRSO によりこれらの精神面でのマーカーの悪化を示す論文はない。

RRSO を受ける人に適切な risk perception があれば癌発症の不安は軽減することが期待される。

5. 医療コスト

わが国から RRSO の医療コストに関する初めての報告がなされた。これによると、35歳で RRM,45歳で RRSO を受ける場合、サーベイランスを行う場合、及びその併用を考えた場合、BRCA1 変異補遺者では RRM+RRSO を受けた人が、また BRCA2 変異保持者では、RRM を受けた群が最も費用対効果は優れていた。医療経済について、必要とするコスト(必要経費)と延命効果、QOL(便益)の両者から検討が行われている。すなわち質調節生存率 (quality-adjusted life year: QALY) の概念を用いて 1QALY 増加させるためにどのくらいのコストが必要かを試算している。わが国では500万円程度より低ければ医療経済効果はよいと判断される(増分費用効果比:ICER)。海外の結果では、RRSO はサーベイランスよりこの増分費用効果比がよいことがすべての報告で一致している。

6. 早期閉経の影響

閉経前の女性であれば、RRSO 後に個人差はあっても更年期症状が発症する、これは BRCA 変異陽性者も例外ではない。さらに関連する14報の論文ではホットフラッシュなどの更年期症状とともに vaginal dryness などの性機能低下を示す論文が多い。この2つと4. で示した癌発症のリスクが軽減したことの risk perception の改善は QOL に関する報告の共通する特徴である。

さらにエストロゲン欠落症状として心血管障害、骨粗鬆症などがあげられる。

BRCA 変異保有者の心血管リスクについてはほとんど報告がなく、むしろ Framingham score は一般集団より良好な傾向があるメタボリック症候群のリスク要因である、と言う報告が1報ずつあるのみである。骨粗鬆症については、複数の報告があるが、骨減少症 23-57%、骨粗鬆症 8-14%と頻度に幅がある。また中央値 41 ヶ月で4%の骨折を認めるという報告がある。BRCA 変異保持者においても、RRSO 後に骨病変のリスクが高くなることは確実と思われる。

ホルモン欠落症状を改善するため、乳癌の既往があるなどの禁忌に該当しなければホルモン補充療法は有用な対策の1つである。もともと乳癌リスクの高い BRCA 変異保持者に HRT は安全に投与できるかについて、海外のメタ解析の報告がある。これによると、自然閉経の年齢まで短期間 BRCA 変異保持者に tHRT を施行した群では、使用していない群とほぼ同程度の乳癌発症リスクであった (HR:1.01 (0.66-1.54))。またエストロゲン単独とエストロゲン+プロゲステロン合剤では、前者のほうが乳癌発症リスクが低い傾向にあった (HR:0.62 (0.29-1.31)) (Machetti 2018)。

その他一般の oophorectomy では認知症のリスクに関する論文もあるが、BRCA 変異陽性者のデータはないことと RRSO と一般の良性疾患で oophorectomy を行うことは医学的な意義が異なるので今回は検討の対象としなかった。

以上より、アウトカム1, 2, 4, 5での便益は大きいと考えられる。一方、アウトカム3の乳癌減少効果は結論が得られていないが、乳癌のサーベイランスや RRM で一般には対応可能と思われ、またアウトカム6は程度の差はあるにしても一般女性が経験することでもあり、諸所見に応じた対策もある程度可能である。総じて BRCA 変異保持者への RRSO は、一般的には便益のほうが不利益を上回ると考えられる。

子供を生み終えている、RRSO 後の有害事象について適切な理解が得られている、などの条件下に RRSO は BRCA 変異陽性者の対策の1つとして推奨される対策と考える。