

## HBOC女性に対するRRSOの実施状況 —HBOC診療13年間の経験—

藤本 悦子<sup>1)</sup>・坂井 美佳<sup>1)</sup>・日比野佑美<sup>1)</sup>・横山 貴紀<sup>1)</sup>  
大亀 真一<sup>1)</sup>・山本弥寿子<sup>2)</sup>・竹原 和宏<sup>1)</sup>

1) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科  
2) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 遺伝性がん診療科

### Thirteen-year experience with risk-reducing salpingo-oophorectomy for women with hereditary breast and ovarian cancer

Etsuko Fujimoto<sup>1)</sup>・Mika Okazawa-Sakai<sup>1)</sup>・Yumi Hibino<sup>1)</sup>・Takanori Yokoyama<sup>1)</sup>  
Shinichi Okame<sup>1)</sup>・Yasuko Yamamoto<sup>2)</sup>・Kazuhiro Takehara<sup>1)</sup>

1) Department of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center  
2) Department of Hereditary Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

【背景】 遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC) 女性に対する卵巣癌発症リスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) の施行状況を後方視的に調査した。【方法】 2010年1月～2021年12月に当院でHBOCと診断した女性を対象とし、遺伝学的検査結果、手術内容、病理学的所見などを2023年3月にカルテより抽出した。【結果】 対象期間内にHBOCと診断されたのは197例で、男性15例を除いた女性182例を対象とした。BRCA1病的バリエーション保持者は65例 (35.7%)、BRCA2病的バリエーション保持者は117例 (64.3%)、HBOC診断時の年齢中央値は50歳 (19～93歳)、悪性腫瘍罹患歴は148例 (卵巣癌37例、乳癌119例、その他10例) に認めた。2023年3月時点で26例が死亡 (卵巣癌8例、乳癌12例、その他6例)、70例がフォローを継続していた (期間中央値55カ月 [1-216])。HBOC診断時に女性生殖器悪性腫瘍の罹患歴がない142例のうちRRSOを受けたのは39例 (27%) であった。術式は、卵管卵巣摘出のみ22例 (腹腔鏡18例、開腹4例)、卵巣卵管摘出+子宮摘出17例 (腹腔鏡11例、開腹6例) で、2020年4月以降は腹腔鏡手術が有意に増加していた (p=0.008)。手術適応は、2020年4月以前は保険診療外10例、保険診療 (子宮筋腫や卵巣腫瘍) 12例、2020年4月以降は全例保険診療 (HBOC14例、子宮筋腫など3例) であった。全例摘出標本に悪性腫瘍は認めず、術後腹膜炎を発症した症例はなかった。【考察】 13年間でRRSOを受けたHBOC女性は約3割であった。HBOC診療の一部保険診療化を受け、腹腔鏡下卵管卵巣摘出術が今後も増加していくと考えられた。

We retrospectively reviewed the clinical information of women diagnosed with hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) between January 2010 and December 2021 at the NHO Shikoku Cancer Center in March 2023 to investigate the implementation of risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO). HBOC was diagnosed in 182 women with a median age of 50 (19-93) years at diagnosis, of whom 65 (35.7%) and 117 (64.3%) had pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2, respectively. As of March 2023, 26 patients had died (eight ovarian cancer, 12 breast cancer, and six other), and 70 were still being followed up (median duration 55 months [1-216]). Of the 142 patients with no history of female genital malignancy at the time of HBOC diagnosis, 39 (27%) underwent RRSO, 22 underwent oophorectomy, and 17 underwent oophorectomy plus hysterectomy, with a significant increase in the number of laparoscopic procedures after April 2020 (p=0.008). No malignancy was found in the specimens removed during RRSO, and no patient developed peritoneal carcinoma during postoperative follow-up. In conclusion, approximately 30% of the women with HBOC underwent RRSO over 13 years. The use of laparoscopic RRSO under public medical insurance will continue to increase in the future.

キーワード： 遺伝性乳癌卵巣癌、リスク低減卵管卵巣摘出術、腹腔鏡下付属器摘出術、サーベイランス、原発性腹膜炎

Key words: hereditary breast and ovarian cancer, risk reducing salpingo-oophorectomy, laparoscopic adnectomy, surveillance, peritoneal cancer

#### 緒 言

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary Breast and Ovarian

Cancer, HBOC) はBRCA1またはBRCA2 (BRCA1/2) の生殖細胞系列病的バリエーションに起因する遺伝性腫瘍で、乳癌、上皮性卵巣癌/卵管癌/腹膜炎 (以下卵巣

癌), 膀胱癌, 前立腺癌の高い発症リスクが知られている。HBOC女性では80歳までの卵巣癌累積発症リスクは44% (*BRCA1*), 17% (*BRCA2*) と高く, かつ有効性が示されたサーベイランス方法が存在しないため卵巣癌発症リスク低減のための卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy, RRSO) が推奨されている<sup>1) 2)</sup>。RRSOでは, 両側卵管卵巣摘出に加え腹腔内の十分な観察が必要であり, さらに摘出卵管の病理検索ではSEE-FIM (Sectioning and extensively examining the fimbriated end) プロトコールに準じることが推奨されている<sup>1) 3)</sup>。HBOC女性ではRRSO施行後も原発性腹膜癌発生のリスクがあるが, そのサーベイランス方法は確立されていない。2020年4月の診療報酬改定により, 乳癌あるいは卵巣癌の罹患歴を持つHBOC症例に対し, 遺伝カウンセリング, *BRCA*遺伝学的検査, リスク低減手術, サーベイランスが保険診療の対象となった。当院では2010年よりHBOCを含めた遺伝性腫瘍の診療を行っており, 本研究では, HBOC女性に対する13年間のRRSOの実施状況と保険収載前後の変化も含めて報告する。

## 方 法

2010年1月~2021年12月に当院でHBOCと診断した女性を対象とした。遺伝学的検査結果, RRSOの術式や施行日, 摘出標本の病理学的所見などを含む臨床情報をカルテより抽出した。データカットオフは2023年3月とした。統計的検定は, t検定 (手術時間および出血量の

比較, 遺伝学的検査結果開示からRRSOまでの期間の比較) とカイ2乗検定 (術式の割合の比較) を用いた。本研究は四国がんセンター倫理委員会で承認された (No. 2019-20, No. 2021-01)。

## 成 績

2010年1月~2021年12月に当院でHBOCと診断したのは197例であり, 男性15人を除いた女性182人を対象とした (図1)。患者背景を表1に示す。2020年4月より前に診断されたのは127例 (70%), 2020年4月以降に診断されたのは55例 (30%) であった。*BRCA1*病的バリエント保持者は65例 (36%), *BRCA2*病的バリエント保持者は117例 (64%) で, HBOC診断時の年齢中央値は*BRCA1*病的バリエント保持者50歳 (26~77歳), *BRCA2*病的バリエント保持者50歳 (19~93歳) であった。HBOC診断時の悪性腫瘍罹患歴は卵巣癌37例 (20%), 乳癌119例 (65%), その他の癌10例 (5%) であった。悪性腫瘍の家族歴を有する患者は169例 (93%) であった。

当院では2018年に臨床遺伝専門医を専任とするサーベイランス外来を開設し, 遺伝性腫瘍の診療を行っている。HBOCにおいては, その診断時, 卵巣癌サーベイランスに有効性が確立された方法はないが, RRSOにより卵巣癌リスクと全死亡リスクの低下を来す選択肢がある事, その一方で, 妊孕性喪失と卵巣欠落症状という不利益が生じることについて十分に説明を行う。また, RRSOの至適時期については, 遺伝性乳癌卵巣癌診療ガ

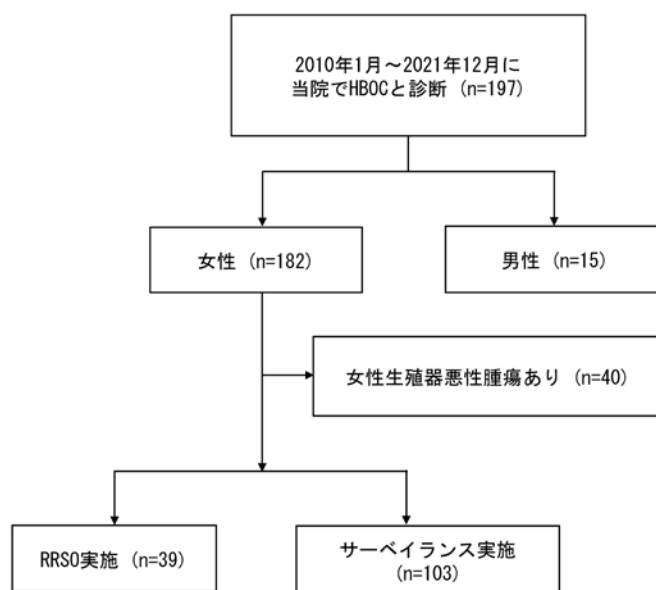


図1 当院でHBOCと診断された197例

当院でHBOCと診断されたのは197例 (男性15例, 女性182例) で, HBOC診断時に女性生殖器悪性腫瘍を有していた40例 (22%) を除外した142例のうち, RRSOを受けたのは39例 (27%), サーベイランスを選択したのは103例 (73%) であった。

イドラインに沿って、通常35～40歳で推奨されているが、BRCA2病的バリエーション陽性者においてはBRCA1病的バリエーション陽性者よりも卵巣癌の発症が8～10年遅いため、40～45歳まで遅らせる事が妥当であると説明している<sup>1)</sup>。患者がRRSOを希望しない場合は、患者の了承の下、卵巣癌サーベイランスとして半年毎の経膈超音波検査と血清CA125測定を実施している。RRSO実施患者においては、術後3～6カ月後にサーベイランス専門外来を受診、そこで腹膜癌サーベイランスについて説明を受け、サーベイランスを了承した患者が通院する。本研究の調査では、HBOC診断時に女性生殖器悪性腫瘍を有していた40例(22%)を除外した142例のうち、RRSOを受けたのは39例(27%)で、RRSOを希望せずサーベイランスを選択したのは103例(73%)であった(図1)。

RRSOでは注意深い腹腔内観察を行い、細胞の脱落を回避するように手術操作に留意する<sup>1)</sup>。当院の標準的な腹腔鏡下卵管卵巣摘出の術式を以下に示す：①ダイアモンド法で開始する(ポート配置：臍部12mm, 左下腹部12mm, 右下腹部5mm, 下腹部中央5mm)。②上腹部から骨盤内臓器にかけて観察し、播種所見があれば生検を行う。③腹腔洗浄細胞診を施行する。④卵巣近位部の卵巣提索を2cm切除し、子宮角までのすべての卵管と

卵巣および卵巣や卵管を覆うすべての腹膜を切除する。⑤手術操作による細胞の脱落を回避するため、卵管や卵巣の操作は最小限にする。⑥標本の摘出には回収袋を用いる<sup>4)</sup>。

表2にRRSO実施39例の手術内容と術後病理診断を示す。術式は、卵管卵巣摘出のみ22例(腹腔鏡18例, 開腹4例), 卵管卵巣摘出+子宮摘出17例(腹腔鏡11例, 開腹6例)であった。開腹手術を受けた10例のうち3例は腹腔内癒着のため腹腔鏡から開腹への移行例であった。子宮摘出を施行した17例の手術適応は、子宮筋腫(14例), 子宮腺筋症(2例), 卵巣嚢腫(1例)であった。腹腔鏡下卵管卵巣摘出+子宮摘出は、開腹卵管卵巣摘出+子宮摘出に比べて手術時間は有意に長かったが(t検定, p=0.02), 推定出血量に統計学的有意差はなかった。腹腔鏡下卵管卵巣摘出は、開腹卵管卵巣摘出と比べ、手術時間, 推定出血量に統計学的有意差はなかった。全例腹腔内に悪性を疑う所見は認めなかった。全例SEE-FIMプロトコルに準じて標本が作製され、浸潤癌あるいはSTIC(serous tubal intraepithelial carcinoma)を認めた症例はなかったが、9例(23%)で卵管上皮にp53 signature(卵管上皮のp53過剰発現, Ki-67低陽性率を呈する形態学的変化を指し, STICの

表1 患者背景

		n (%)
対象		182
HBOC診断時期	2020年4月より前	127 (70)
	2020年4月以降	55 (30)
RRSO施行時の年齢(中央値[範囲])	2020年4月より前	51 [35-78]
	2020年4月以降	51 [36-71]
HBOC診断時の年齢(中央値 [範囲])	BRCA1病的バリエーション保持者	50 [26-77]
	BRCA2病的バリエーション保持者	50 [19-93]
遺伝学的検査の結果	BRCA1病的バリエーション保持者	65 (36)
	BRCA2病的バリエーション保持者	117 (64)
HBOC診断時の悪性腫瘍罹患歴	卵巣癌	37 (20)
	乳癌	119 (65)
	その他	10 (5)
悪性腫瘍の家族歴	あり	169 (93)

HBOC: hereditary breast and ovarian cancer  
RRSO: risk reducing salpingo-oophorectomy

表2 RRSOの手術内容と術後病理診断

		腹腔鏡		開腹	
		卵管卵巣摘出 n=18	卵管卵巣摘出+子宮摘出 n=11	卵管卵巣摘出 n=4	卵管卵巣摘出+子宮摘出 n=6
手術時間 (min)	(中央値 [範囲])	62 [25-95]	157 [106-250]	86 [55-127]	120 [103-131]
推定出血量 (ml)	(中央値 [範囲])	0 [0-50]	50 [0-200]	35 [15-55]	70 [20-220]
卵管 p53 signature	BRCA1病的バリエーション保持者 (n)	2	1	0	0
	BRCA2病的バリエーション保持者 (n)	4	1	1	0
オカルト癌		0	0	0	0
腹水細胞診陽性		0	0	0	0

前駆病変の可能性があるとされる<sup>5)</sup>を認めた。RRSO実施39例中、術後フォローを当院で行ったのは36例（腹腔鏡手術26例、開腹手術10例）であった（図2）。2023年3月時点で33例はサーベイランスを継続し、3例は他疾患により死亡していた（乳癌2例、胃癌1例）。卵管p53 signatureを認めた9例については、卵管p53 signatureを認めなかった症例と同様の半年毎の経膈超音波検査と血清CA125測定でサーベイランスが実施されていたが腹膜癌発症はなかった（サーベイランス期間中央値31カ月 [6.3-112カ月]）。

最後に、2020年4月のHBOC診療一部保険診療化が及ぼす影響について調査した。2020年4月より前にHBOCと診断した127例と2020年4月以降に診断した55例を比較すると、2020年4月以降では腹腔鏡下手術を予定した症例（腹腔鏡下手術施行例と開腹移行例を含む）の割合が有意に増加し（65% vs. 100%；カイ2乗検定、 $p=0.008$ ）、術式では腹腔鏡下卵管卵巣摘出が増加していた（図3）。また、当院でRRSOおよび術後フォローを行った36例のうち、2020年4月以降にHBOCと診断された16例では、2020年4月より前に診断された20例と比べ、遺伝学的検査の結果開示からRRSOまでの期間は有意に短かった（図2；平均29カ月 vs. 平均7カ月；t検定、 $p=0.046$ ）。

## 考 案

HBOC女性では、RRSO実施によって高異型度漿液性

癌による死亡リスクは約94%低下、さらに全死亡リスクは約70%低下する<sup>6)</sup>。これまで、RRSO実施に正に影響する要因として、BRCA1病的バリエーション保持、分娩歴、乳癌罹患歴、負の要因として経済的因子、心理的因子が報告されている<sup>7) 8)</sup>。本研究におけるRRSO実施率27%は、都市部を中心とした実施率が31%であった報告と比べると、地方都市としては高い割合であると考えられる<sup>7)</sup>。また、本研究においてRRSO症例、特に腹腔鏡症例数の増加や遺伝学的検査結果開示からRRSO実施までの期間が短縮したことは、HBOC診療の一部保険診療化による経済的負担の軽減やHBOC診療の体制整備が影響していると考えられる。本邦での保険適用の対象は乳癌既発症者に留まっているなどの問題はありますが、今後本邦でもRRSOの増加が見込まれる。

RRSO実施時には、潜在する卵巣癌・卵管癌・腹膜癌に留意し、上腹部から骨盤内の臓器の十分な観察が求められる<sup>9)</sup>。さらに、RRSO実施から腹膜癌発症までの期間は43カ月から92カ月と幅があり、18カ月以内はまれとされている<sup>10-12)</sup>。以上よりRRSO後も長期間のフォローが必要と考えられるが、腹腔鏡下RRSOでは長期フォローアップの報告は限られている<sup>9)</sup>。本研究の腹腔鏡下RRSO実施39例を含む13年にわたるHBOC診療実績は、今後医療者がHBOC女性へRRSOの説明を行う際、一助になると考えられる。

RRSO後の腹膜癌発症リスクは1～5%で、特にRRSO検体にSTICを認めた場合にそのリスクは上昇

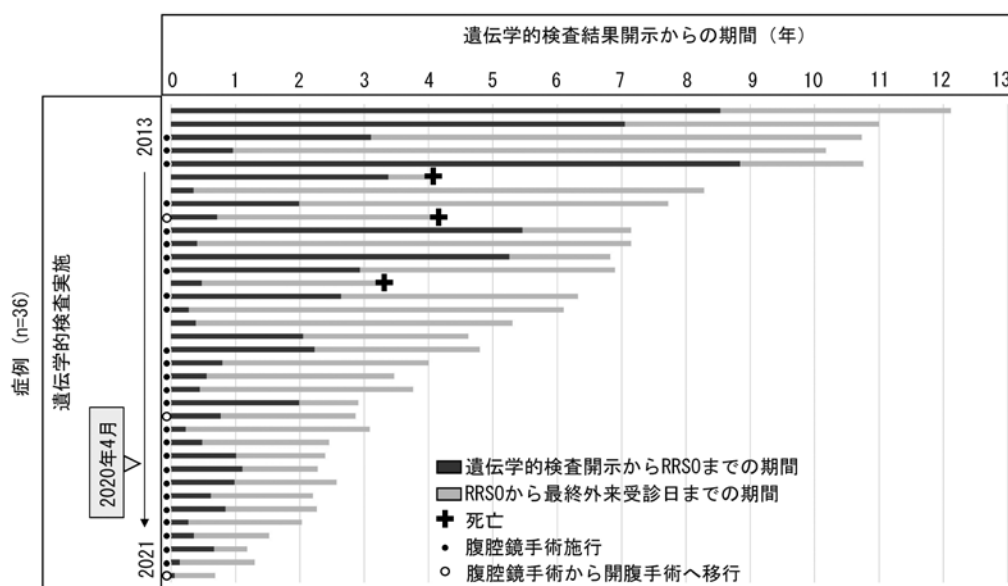


図2 当院でRRSOおよび術後フォローを行った36例の経過

RRSO実施39例中、術後フォローを当院で行ったのは36例（腹腔鏡手術26例、開腹手術10例）で、2023年3月時点で33例はサーベイランスを継続し、3例は他疾患により死亡していた。腹膜癌発症はなかった。2020年4月以降にHBOCと診断された16例では、2020年4月より前に診断された20例と比べ、遺伝学的検査の結果開示からRRSOまでの期間は有意に短かった（平均29カ月 vs. 平均7カ月；t検定、 $p=0.046$ ）。



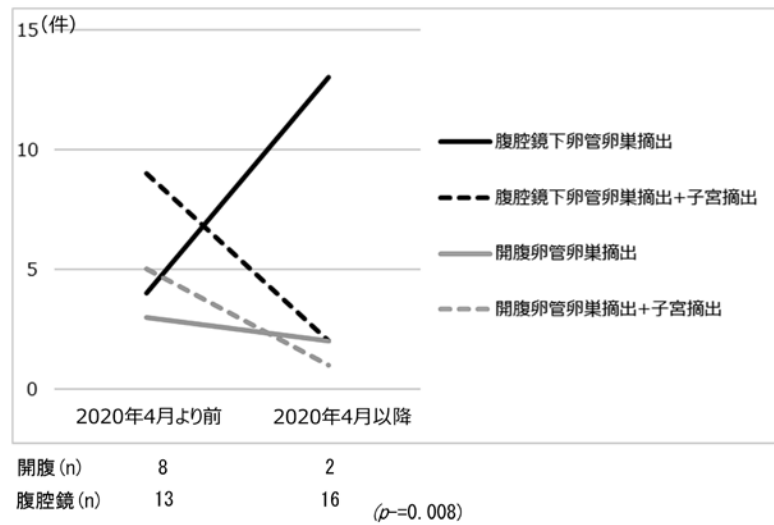


図3 2020年4月前後の術式の変化

2020年4月以降に診断された55例は、2020年4月より前にHBOCと診断された127例と比較し、腹腔鏡下手術を予定した症例（腹腔鏡下手術施行例と開腹移行例を含む）の割合が有意に増加し（65% vs. 100%；カイ2乗検定， $p=0.008$ ），術式では腹腔鏡下卵管卵巣摘出が増加していた。

するとされる。2022年のシステマティックレビューでは、STICを認めた症例では腹膜癌発生率は13%であったのに対してSTICを認めなかった症例では0.4%であった<sup>12)</sup>。さらに、p53変異と腹膜癌発症との関連から、摘出標本の卵管上皮にp53 signatureを認めた症例には慎重なフォローが必要とされている<sup>13)</sup>。しかしながら、「慎重なフォロー」方法は各担当医に任されているのが現状であり、当院においては卵管p53 signature症例は他症例と同様に半年毎の経膈超音波検査と血清CA125測定というサーベイランスを実施し、観察期間内では腹膜癌発症を認めなかった。

HBOC女性にとってRRSOは卵巣癌・卵管癌・腹膜癌のリスク低減というベネフィットをもたらす一方、閉経前女性にとっては外科的閉経などの長期的なヘルスケア介入が必要である。本研究ではRRSO後のサーベイランス期間中央値31カ月という比較的長い期間においてRRSO後のフォローアップ成績を報告することができたが、RRSO後の健康に関わる問題については十分な調査はできなかった。現在、婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）では「BRCA1/2遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート研究（研究代表者：岡山大学平沢晃教授，JGOG3024）」が症例集積中である。このような大規模コホートによって、今後、RRSO後の腹膜癌発生、および健康に関わる問題が明らかになり、最適な対処法が確立されることが期待される。

今回、本研究では、13年に渡る当院のHBOC診療の実

施状況と保険収載前後の変化について報告した。遺伝学的検査結果開示からRRSOまでの期間の短縮や、腹腔鏡手術症例数の増加は保険収載による恩恵と考える。HBOC診療においては、RRSO後の腹膜癌サーベイランスや早発閉経状態となった場合のヘルスケア、RRSO施行時期など課題は多種多様にわたって残存しており、今後も長期フォローが重要と考える。

## 文 献

- 1) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療精度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021年版. 東京：金原出版，2021.
- 2) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and

- BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402-2416.
- 3) Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 230-236.
  - 4) Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2921-2927.
  - 5) Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007; 211(1): 26-35.
  - 6) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Lkechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD012464.
  - 7) Nomura H, Sekine M, Yokoyama S, Arai M, Enomoto T, Takeshima N, Nakamura S. Clinical background and outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Int J of Clin Oncol* 2019; 24(9): 1105-1110.
  - 8) Mai PL, Piedmonte M, Han PK, Moser R, Walker J, Rodriguez G, Boggess J, Rutherford T, Zivanovic O, Cohn DE, Thigpen JT, Wenham RM, Friedlander ML, Hamilton CA, Bakkum-Gamez J, Olawaiye AB, Hensley ML, Greene MH, Huang HQ, Wenzel L. Factors associated with deciding between risk-reducing salpingo-oophorectomy and ovarian cancer screening among high-risk women enrolled in GOG-0199: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017; 145(1): 122-129.
  - 9) Mariam MA, Zahraa AH. Perioperative management of women undergoing risk-reducing surgery for hereditary breast and ovarian cancer. *J Minimally Invasive Gynecol* 2019; 26(2): 253-265.
  - 10) Steenbeek MP, van Bommel MHD, Bulten J, Hulsmann JA, Bogaerts J, Garcia C, Cun HT, Lu KH, van Beekhuizen HJ, Minig L, Gaarenstroom KN, Nobbenuis M, Krajc M, Rudaitis V, Norquist BM, Swisher EM, Mourits MJE, Massuger LFAG, Hoogerbrugge N, Hermens R PMG, IntHout J, de Hullu JA. Risk of peritoneal carcinomatosis after risk-reducing salpingo-oophorectomy: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(17): 1879-1892.
  - 11) Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, Roes EM, van Beekhuizen HJ, Ewing-Graham PC. Retrospective study of a 16 year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019; 153(2): 326-334.
  - 12) Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, Butler JB, Vroobel KM, Attygalle AD, Nobbenuis MAE. Development of peritoneal carcinoma in women diagnosed with serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res* 2019; 12(1): 50.
  - 13) Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, Lu KH, Fernandez RO, Salvo G, Ramirez PT. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma: a comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015; 139(3): 568-572.

---

**【連絡先】**

藤本 悦子  
 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科  
 〒790-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160  
 電話：089-999-1111 FAX：089-999-1100  
 E-mail：fujimoto.etsuko.nu@mail.hosp.go.jp