現代産婦人科　Vol.72 No.2，2023 年，pp.239-244

当科におけるリスク低減卵管卵巣摘出術後の女性ヘルスケアについての検討

川口優里香[1)]・小川千加子[2)]・杉原　花子[2)]・谷　佳紀[2)]
白河　伸介[2)]・入江　恭平[2)]・松岡　敬典[2)]・依田　尚之[2)]
原賀　順子[2)]・中村圭一郎[2)]・長尾　昌二[2)]・増山　寿[2)]

1）広島市立広島市民病院　産科・婦人科
2）岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　産科・婦人科学

Challenges to health care management in women after risk reducing salpingo-oophorectomy

Yurika Kawaguchi [1)]・Chikako Ogawa [2)]・Hanako Sugihara [2)]・Yoshinori Tani [2)]
Sinsuke Shirakawa [2)]・Kyohei Irie [2)]・Hirofumi Matsuoka [2)]・Naoyuki Ida [2)]
Junko Haraga [2)]・Keiichiro Nakamura [2)]・Syoji Nagao [2)]・Hisashi Masuyama [2)]

1）Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hosipital
2）Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine

【目的】遺伝性乳癌卵巣癌（Hereditary Brest and Ovarian Cancer: HBOC）では，卵巣癌未発症者の場合，リスク低減卵管卵巣摘出術（risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO）が唯一の卵巣癌予防法であり，通常35～40歳で出産完了時に行うことが推奨されている。そのため，至適時期でのRRSOは，外科的閉経を招き女性ヘルスケアに影響を与える。今回我々は，当院でRRSOを行った患者の現状と今後のヘルスケアにおけるマネジメントについて検討し，課題を抽出した。
【方法】2016年４月～2023年９月にRRSOを施行された66例について，年齢，*BRCA1/2*バリアント，乳癌既往と治療，閉経の有無，術後更年期症状の有無，女性ヘルスケアの検査と治療などの診療情報を診療録より抽出し，検討した。
【成績】RRSO実施時の年齢中央値は49歳，既閉経例は48/66例（73%）であった。７例でRRSO以前に乳癌への抗癌剤治療により早発閉経をきたしていた。術後更年期症状は，閉経患者の６/48例（12%），未閉経患者の８/18例（44%）に認めたが，性機能障害などに踏み込めた問診は行われていなかった。更年期症状に対して８例で漢方療法やサプリメントなどの非ホルモン療法が，２例でホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy: HRT）が使用された。術後骨粗鬆症検査は16例で行われ，４例で薬物療法を要した。この４例はいずれも乳癌治療により閉経をした症例で，閉経年齢中央値は39.5歳であった。
【結論】本邦のRRSO症例の多くは乳癌治療やそれに伴う閉経を経験しており，潜在的に女性ヘルスケアを必要としているが，その提供は未だ不十分である。適切に女性ヘルスケアを提供するためのシステムづくりが今後の課題と考えられた。

Purpose: For women with hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is the only method for ovarian cancer prevention. This procedure is usually recommended at 35 to 40 years of age, upon completion of childbearing. Therefore, performing RRSO at the optimal age may lead to surgical menopause and affect women's health care thereafter. In this study, we examined the current status of patients who underwent RRSO at our hospital and their issues with future health care management.
Methods: Information on 66 patients who underwent RRSO between April 2016 and September 2023 was extracted from medical records and reviewed.
Results: The median age was 49 years, and 73% of the patients achieved menopause before RRSO. Seven patients had premature menopause due to treatment for breast cancer before RRSO. Twenty-one percent of the patients had menopausal symptoms after RRSO. No in-depth interviews were conducted to determine sexual dysfunction or other symptoms. Hormone replacement therapy was used in 2 patients. Four patients required medical therapy for postoperative osteoporosis.
Conclusion: Many patients with RRSO in Japan have experienced breast cancer treatment and subsequent menopause and are potentially in need of healthcare; however, the provision of such care remains inadequate.

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌症候群，リスク低減卵管卵巣摘出術，女性ヘルスケア，骨粗鬆症
Key words：hereditary brest and ovarian cancer (HBOC), risk reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), menopause, woman's health

緒　言

遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Brest and Ovarian Cancer syndrome: HBOC）は*BRCA1/2*の生殖細胞系列の病的バリアントに起因し，乳癌および卵巣癌をはじめとする腫瘍に易罹患性を示す，最も多い遺伝性腫瘍症候群の一つである。HBOCに関連する卵巣癌予防において早期発見のための有効なサーベイランス法は確立されておらず，リスク低減卵管卵巣切除術（risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO）が卵巣癌発症予防および全生存率期間延長に寄与する唯一の方法である[1,2]。2020年に診療の一部が保険適応となったことで，本邦でのRRSOの実施数は増加している[3]。国内外のガイドラインでは「典型的には35～40歳の間に，出産の完了に伴って，RRSOを推奨する。（中略）*BRCA2*病的バリアント保持者についてはRRSOを40～45歳に遅らせることは妥当である。」とされており[1]，至適時期でのRRSOは外科的早発閉経と関連する。早発閉経による女性ホルモンの低下は，血管運動神経症状，心血管疾患，脂質代謝異常，認知機能低下，骨粗鬆症，性機能低下等の多くの症状を惹起し，QOLや健康寿命と関わるため，RRSO後は女性ヘルスケアの観点でも医学的管理が必要である。しかしながら，*BRCA1/2*病的バリアントを有する女性では，乳癌への影響の懸念からホルモン補充療法（hormone replacement therapy: HRT）が忌避される傾向があり[4]，本邦で女性ヘルスケアに係る検査や治療がどの程度なされているかについての報告は少ない。そこで，当院でのRRSO後の女性ヘルスケアに関する実態を調査し，問題点を抽出した。

方　法

本研究は，当院でHBOCに対する医学的管理を行っている95例のうち，2016年４月から2023年９月の期間にRRSOを施行された66例を対象とした。子宮体癌など治療の一環として両側付属器切除術を要した症例は除外し，子宮筋腫など必ずしも両側付属器切除を要さない疾患にも関わらずHBOCを理由として両側付属器切除を施行した症例は対象に含めた。

対象患者について，診療録から*BRCA1/2*バリアントの有無，RRSO実施時の年齢と閉経の有無，乳癌既往歴の有無と乳癌治療内容，術後更年期症状の有無およびその対応，骨密度測定（dural-energy X-ray absorptiometry: DEXA法）実施の有無について臨床情報を抽出した。閉経の判断は，原則として自己申告に基づいたが，子宮全摘後などで不明瞭な場合には，50歳以上もしくはE2低値かつ血清FSHが40 mIU/ml以上を閉経後と定義した。

なお，RRSOの実施にあたっては，臨床遺伝子診療科で遺伝カウンセリングを行い，産婦人科外来で診察と女性ヘルスケアへの影響についての説明を行った上で，意思決定を行った。また，産婦人科専門医，乳腺専門医，臨床遺伝専門医，認定遺伝カウンセラーなどで構成されるHBOCカンファレンスにおいて，RRSOの適応について検討した上で同手術を実施した。RRSO後は，産婦人科外来で腹膜がんサーベイランスと女性ヘルスケアへの対応を行うとともに，他診療科でのサーベイランスや，臨床遺伝子診療科で心身の変化に対する心理社会的支援も含めた遺伝カウンセリングを継続した。

統計解析にはMann-WhitneyのU検定およびχ^2検定を用いた。

成　績

対象とした66例のうち，*BRCA1*バリアントは26例，*BRCA2*バリアントは40例であった。RRSO実施時の年齢中央値49歳（34－71歳），既閉経例は48/66例（73%）で閉経年齢中央値は45歳であった（表１）。既閉経例のうち，７/48例（15%）は乳癌治療による医学的早発閉経であった。バリアント別にみると，*BRCA1*では，年齢の中央値は47歳（39－67歳），既閉経は21/26例（81%）で，閉経年齢中央値は45歳であった。一方，*BRCA2*では，年齢の中央値は49歳（34－71歳），既閉経は27/40例（68%）で閉経年齢中央値は45歳であった。これらの項目については，*BRCA1*と*BRCA2*で有意差はなかった。62/66人（94%）が乳癌の既往を有し，*BRCA2*バリアント保持者では*BRCA1*に比べてLuminal typeが多かった。施行された術式は，腹腔鏡下両側付属器切除術が57例（86%）で最も多く，子宮内膜症による高度癒着や子宮脱などの理由で子宮摘出を併施した例が５例（８%）あった。予防的乳房切除術の併施は４例（６%）であった。手術摘出物病理組織検査の結果，卵巣癌，漿液性卵管上皮内癌，子宮内膜異型増殖症が１例ずつ認められた。

女性ヘルスケア管理に関する検討において，血管運動神経症状の自覚は，未閉経症例18例中５例（28%），閉経後症例48例中５例（10%）で認められた。次いで関節痛が多く，未閉経３例（17%），閉経後１例（２%）で認められた（表２（A））。泌尿生殖器症状や性機能に関する積極的な問診は行われておらず，頻度は不明であった。更年期症状に対して８例で漢方療法やサプリメントなどの非ホルモン療法が使用されたが，明らかに症状の改善を認めたのは１例のみであった。HRTを行った症例は２例あった。１例は乳癌未発症の30代女性で，軽度の更年期症状と女性ヘルスケアの観点から使用された。もう１例は，triple negative（TN）乳癌の既往があるものの他剤でコントロールできない重度の更年期症状に対して，乳腺主治医とも協議し，十分なインフォーム

表１　患者背景

	Total	*BRCA1*	*BRCA2*	*p* 値
症例数（人）	66	26	40	
RRSO 時				
年齢中央値（歳）	49 (34-71)	47(39-67)	49 (34-71)	0.60
閉経（人）	48	21	27	0.11
閉経年齢中央値（歳）	45	45	45	0.83
乳がん既往の有無（人）	62	24	38	<0.05
Luminal	28	2	26	
TN	24	16	8	
その他	5	2	3	
不明	5	4	1	
術式（人）				0.37
laparoBSO	57	23	34	
laparoTLH+BSO	5	2	3	
RRSO＋RRM	4	1	3	
自費診療	6	3	3	
病理結果（人）				
卵巣癌	1	1	0	
STIC	1	1	0	
AEH	1	0	1	

TN: triple negative
BSO: bilateral salpingo-oophorectomy
TLH: total laparoscopic hysterectomy
STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma
AEH: atipical endometrial hyperplasia

ド・コンセントを得た上で施行された。骨塩量の測定時期は特に定めておらず主治医判断で行われ，未閉経７例（39％），閉経後９例（19％）で施行されていた。術前に骨塩量を測定されていた例はなく，術前後での比較はできなかった。未閉経症例では治療介入を要する骨粗鬆症は認められなかったが，閉経後症例では検査施行された44％で治療が必要な状態であった（表２（B））。治療介入が必要であった症例の閉経年齢中央値は39.5歳（33－46歳）であった。

考　　案

女性医学・女性ヘルスケアとは，「産婦人科の専門

表２　女性ヘルスケアと治療介入

（A）自覚される更年期症状と治療介入

自覚症状あり（要治療/経過観察）（重複あり）	未閉経（n=18）（人）	未閉経（n=18）（%）	閉経後（n=48）（人）	閉経後（n=48）（%）
血管運動神経症状	5(3/2)	28 (17/11)	5 (1/4)	10 (2/8)
関節痛	3 (2/1)	17 (11/6)	1 (1/0)	2 (2/0)
精神症状（抑うつ・イライラ）	1 (1/0)	6 (6/0)	2 (1/1)	4 (2/2)
倦怠感	1 (1/0)	6 (6/0)	1 (0/1)	2 (2/0)

（B）骨粗鬆症検査の実施と治療介入

骨粗鬆症		未閉経 (n=18)	閉経後 (n=48)
検査施行	人(施行率)	7 (39)	9 (19)
要治療	人(%)	0 (0)	4 (44)
経過観察	人(%)	7 (100)	5 (56)

領域の一つで，女性の全てのライフステージにおけるQOLの維持・向上のために，女性に特有な心身にまつわる疾患を主として予防医学の観点から取り扱うことを目的とする」と定義されており[5]，今日の高齢化社会において重要性が増している分野である。閉経は女性の一生涯において大きな変換点であり，エストロゲンの低下に伴って，短期的にはhot flashや性機能障害といった更年期症状が，長期的には骨粗鬆症や動脈硬化などが問題となる。また，外科的早発閉経は自然閉経より急激なエストロゲン低下を引き起こし，一般集団と比較して全死亡率の上昇と関連している[6]。日本人の自然閉経は約50歳であるため，ガイドラインに示される適時のRRSOは外科的早発閉経と関連する。RRSO後，80%もの患者が血管運動神経症状を経験し，骨塩量は減少する[7]とされている。

一方，本邦のRRSO後の女性ヘルスケアについての報告はほとんどない。本研究でも手術時年齢は49歳であったように，本邦ではRRSO時の実施年齢が至適時期よりも遅い傾向があり，また，保険適応の関係から乳癌罹患者が多い。そのため，多くの患者で自然閉経や化学療法による閉経をすでに迎えているため，RRSO後に自覚される更年期症状が少なく，女性ヘルスケアへ意識が向きにくいことが研究対象となりにくいと思われる。実際に当院でも婦人科腫瘍専門医，乳腺専門医，女性ヘルスケア専門医，臨床遺伝専門医らが協力しながらHBOC診療を行っているにも関わらず，女性ヘルスケアへの介入は明らかに不十分と言わざるを得ない状況であった。本研究でも明らかになったように，RRSO時の閉経の有無に関わらず一定数の自覚症状が出現するほか，特に閉経後RRSOでは治療介入の必要な骨粗鬆症が高率に見られることから，手術時の閉経状態に関わらず，乳癌治療による早期の閉経や長期の内分泌療法を考慮に入れて女性ヘルスケアについてフォローされるべきである。

HRTは閉経によって低下したエストロゲンレベルを薬剤によって補うことで，血管運動神経症状の緩和やコレステロール値の低下，骨密度の増加などが報告されている。しかしながら，乳癌リスクの上昇も報告されており，*BRCA1/2*病的バリアントを有する女性や医学的管理を担当する医師にとっては重大な懸念事項である。しかし近年の研究では，乳癌既往のないHBOC女性を対象とし5.4年フォローアップした前向き試験では，HRTは乳癌リスクを上昇させないことが示されている[8]。NCCNガイドラインでは「HRTは一般に禁忌ではないので，乳癌の個人歴のない閉経前患者と話し合うべきである[2]。HRTの推奨は，各患者の乳癌の個人歴および/または乳癌リスク低減戦略に応じて調整されるべきであ

る。」とされ，本邦のHBOCガイドライン[1]では「エストロゲン低下による諸症状を緩和する目的でのHRTを条件付きで推奨」とされており，両者で少しニュアンスが異なるものの，HRTは使用可能である。我々の検討では乳癌既往のない未閉経患者は２名しかいなかったが，１名にHRTが提案され，受け入れは良好であった。一方で，乳癌既往のある女性は，HRTの禁忌にあたる。これは，HABITS試験[9]やStockholm試験[10]により乳癌再発率の上昇が示されたためである。しかしHRTによる癌死亡率の上昇を示した試験はなく，またホルモン受容体陰性乳癌ではHRTにより乳癌再発率は上昇しないという報告もあり[11]，乳癌術後のHRTは見直され始めている。実際に我々も，ホルモン受容体陰性乳癌既往のある患者で，他の薬剤により改善しないRRSO後更年期症状について，乳腺外科医と議論を重ね，また患者自身からも十分に時間をかけインフォームド・コンセントを得た上でHRTを行い，良好な治療効果を得ている。非ホルモン療法はHRTを希望しない・HRTが適応にならない女性には良い選択肢であるが，我々の経験からは十分な効果があるとは言い難かった。2023年５月に米国FDAの承認を得たFezorinetantは，SKYLIGHT1試験[12]により中等度～高度の血管運動神経症状の頻度および重症度を低下させることが確認されており，本邦での承認が待たれる。

全体として，当院でのRRSOの女性ヘルスケア管理は未だ不十分と言わざるを得ず，RRSO時の年齢や閉経状態に関わらず全例に女性ヘルスケア管理が提供される体制づくりが課題である。またHRTを含む各種治療法の適応やメリットおよび限界についても理解を深める必要がある。

文　献

１）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．東京：金原出版，2021.

２）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, ver3. 2024. National Comprehensive Cancer Network. 2024, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf［2024.02.15］

３）Nomura H, Abe A, Fusegi A, Yoshimitsu T, Misaka S, Murakami A, Matsumoto T, Tsumura S, Kanno M, Aoki Y, Netsu S, Omi M, Tanigawa T, Okamoto S, Omatsu K, Yunokawa M, Kanao H, Habano E, Arakawa H, Kaneko K, Ueki A, Haruyama Y, Inari H, Ueno T. Impact of the coverage of risk-reducing salpingo-oophorectomy by the national insurance system for women with BRCA pathogenic variants in Japan. Sci Rep 2023; 13: 1018.

４）DiSilvestro JB, Haddad J, Robison K, Beffa L, Laprise J, Scalia-Wilbur J, Raker C, Clark M, Lokich E, Hofstatter E, Dalela D, Brown A, Bradford L, Toland M, Stuckey A. Barriers to hormone therapy following prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. Menopause 2023; 30: 732–737.

５）日本産科婦人科学会編．産科婦人科用語集・用語解説集　改訂第４版．東京：日本産科婦人科学会事務局，2018；167.

６）Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric 2015; 18: 483–491.

７）Jiang H, Robinson DL, Lee PVS, Krejany EO, Yates CJ, Hickey M, Wark JD. Loss of bone density and bone strength following premenopausal risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: a prospective controlled study（WHAM Study）. Osteoporos Int 2021; 32: 101–112.

８）Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SK, Lynch HT, Singer CF, Eeles RA, Isaacs C, Tung NM, Ganz PA, Couch FJ, Weitzel CF, Olopade OI, Rubinstein WS, Tomlinson GE, Pichert, GC, Daly MB, Matloff ET, vans DG, Garber JE, Rebbeck TR; PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy（HRT）following risk-reducing salpingo-oophorectomy（RRSO）in BRCA1（B1）- and BRCA2（B2）-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? J Clin Oncol 2011; 29（suppl）: Abstract 1501.

９）Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 475–482.

10）Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. Eur J Cancer 2013; 49: 52–59.

11）Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, Ruelle T, Pronzato P, Massarotti C, Franzoi MA, Lambertini M,

Tagliamento M. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2022; 191: 269-275.

12) Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1) : A phase 3 randomised controlled study. Lancet 2023; 401: 1091-1102.

【連絡先】
小川千加子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学
〒700-8558　岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7320　FAX：086-225-9570
E-mail：c.fukushima@cc.okayama-u.ac.jp