

BRCA1/BRCA2 遺伝子変異保有女性におけるリスク低減両側卵管卵巣摘出術

Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations.

Eleje GU et al

Cochrane Database Syst Rev 24:1-83, 2018

背景 *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異があると乳癌や卵巣、卵管、腹膜由来の高悪性度漿液性癌 (high grade serous carcinoma; HGSC) などの発症リスクが増加する。リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy; RRSO) が乳癌や HGSC の死亡率や発症率の減少に寄与するという系統的レビューやメタアナリシスはある。しかし、依然として議論の続く分野であり、変異の種類によって有効性が異なるかどうかは不明である。

目的 *BRCA1/BRCA2* 遺伝子変異保有女性における RRSO の利点と害を評価する。

方法 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, ISSUE7) より、2017 年 7 月までを検索した。非ランダム化試験、前向きおよび後ろ向きコホート研究、症例報告を含む。RRSO ありと RRSO なしでの比較検討が含まれる。

結果 *BRCA1/BRCA2* 変異保有女性 8,087 人のうち、RRSO ありが 2,936 人、RRSO なしが 5,151 人。追跡期間中央値は 0.5~27.4 年。全生存期間は、RRSO ありのほうが RRSO なしと比べて長かった [HR (ハザード比) 0.32, 95%CI (信頼区間) 0.19~0.54]。HGSC 癌死亡率および乳癌死亡率は、RRSO ありのほうが RRSO なしと比べて低かった (HGSC: HR 0.06, 95%CI

0.02~0.17) (乳癌: HR 0.58, 95%CI 0.39~0.88)。いずれも骨折発症の報告はない。メタアナリシスにおいても、*BRCA1* 変異保有者、*BRCA2* 変異保有者ともに、RRSO によって全生存期間の延長を認めた (*BRCA1*: HR 0.30, 95%CI 0.17~0.52) (*BRCA2*: HR 0.44, 95%CI 0.23~0.85)。*BRCA1* 変異保有者では、RRSO によって HGSC 癌死亡率の減少を認めた (HR 0.10, 95%CI 0.02~0.41) が、*BRCA2* 変異保有者においては、HGSC 癌死亡の頻度が低いため不明であった。乳癌死亡率について、*BRCA1* 変異保有者では、RRSO によって減少を認めた (HR 0.45, 95%CI 0.30~0.67) が、*BRCA2* 変異保有者では認められなかった。

結論 *BRCA1/BRCA2* 変異保有者において、RRSO が全生存期間を延長させる可能性がある。RRSO は、*BRCA1* 変異保有者において HGSC や乳癌死亡率を低下させる可能性があるが、*BRCA2* 変異保有者においては不明である。これらの結果はエビデンスに乏しく、慎重に解釈されるべきである。*BRCA1* と *BRCA2* への有効性の違いについての研究は続くだろう。

(関西医科大学産科学婦人科学講座 溝上友美 抄)

甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を有する女性における妊娠前のレボチロキシンの効果

Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception.

Dhillon-Smith RK et al

N Engl J Med 380:1316-1325, 2019

背景 甲状腺機能が正常であっても、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は流産および早産のリスク増加と関連している。小規模な臨床試験では、レボチロキシンの使用によってそれら有害転帰の発生率が低下する可能性が示されている。

方法 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を有し、流産または不妊の既往歴のある甲状腺機能正常の女性において、レボチロキシ治療が出生率を高めるかどうかを調査するために、二重盲検プラセボ対照試験を実施した。イギリスの 49 病院の合計 19,585 人の女性が、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体と甲状腺機能の検査を受けた。952 人の女性を無作為に抽出し、妊娠成立前から妊娠終了までに 1 日 1 回 50 μ g のレボチロキシン (476 人の女性) またはプラセボ (476 人の女性) のいずれかを投与するように割りあてた。少なくとも妊娠 34 週以降の出産を主要評価項目とした。

結果 主要評価項目の追跡率は 98.7% (952 人の女性のうち 940 人) であった。レボチロキシン群の 470 人の

女性のうち 266 人 (56.6%) とプラセボ群の 470 人の女性のうち 274 人 (58.3%) が妊娠した。出生率は、レボチロキシン群で 37.4% (女性 470 人中 176 人)、プラセボ群で 37.9% (女性 470 人中 178 人) であった [相対リスク 0.97; 95%信頼区間 (CI), 0.83-1.14, $p=0.74$; 絶対差, -0.4%ポイント; 95%CI, -6.6-5.8]。妊娠喪失や早産などの妊娠転帰または新生児の転帰においては、両グループ間で有意な差はなかった。重篤な有害事象は、レボチロキシン群の女性の 5.9%、プラセボ群の 3.8% で発生した ($p=0.14$)。

結論 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を有する甲状腺機能正常の女性におけるレボチロキシンの使用は、プラセボよりも高い出生率をもたらさなかった。(英国国立健康研究所の資金による; TABLET Current Controlled Trials number, ISRCTN 15948785.)

(関西医科大学産科学婦人科学講座 小林真以子 抄)