

201313051A

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業

乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療
選択および患者支援プログラム・
関係ガイドライン策定の開発

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 清水 千佳子

平成 26 (2014) 年 5 月

<目 次>

I. 総合研究報告書

乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発

清水 千佳子・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

- 資料 ① 若年性乳がんにおける化学療法・内分泌療法に伴う卵巣機能抑制に関する研究
- 資料 ② 若年乳がん患者の妊娠出産に関するガイドライン・CQリスト・アブストラクトフォーム
- 資料 ③ 乳がん治療にあたり将来の出産をご希望の患者さんへパンフレット
- 資料 ④ 若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関する研究

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・543

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・549

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総括研究報告書

研究代表者 清水 千佳子 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医長

研究要旨

日本人女性の年間乳癌罹患数60,000例のうち40歳未満の若年女性は4,000人に及び、中でも35-39才の年齢層での罹患数は増加している（2007）。乳癌初期治療では、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にし、挙児希望のある患者はライフプランの変更が余議なくされる。本研究は、挙児希望を有する乳癌患者の意思決定と乳癌治療医と生殖医療医の円滑な協働の支援を目指して、①乳癌患者の妊孕性保持に関する指針案の策定、②リアルタイムでのコンサルテーション・システムの確立、③若年乳癌患者のがん・生殖に関するアウトカムに関するデータベースの構築を目的とする。初年度は指針案のアウトライン（当該テーマの現状の把握、目的・対象・利用者の明確化、作成主体の決定、作成計画の立案、クリニカルクエスションの作成）を決定し、試作版の患者用冊子の妥当性評価を行った。

今年度は初年度実施した研究にもとづき、①乳癌患者の妊孕性に関する指針案を完成、②患者用冊子を完成しウェブサイトにて公開、③「若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関する研究」の前向き研究案を作成した。

分担研究者

清水 千佳子	国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
大野 真司	国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究センター
坂東 裕子	筑波大学大学院 人間総合科学研究科
加藤 友康	国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科
鈴木 直	聖マリアンナ医科大学
浅田 義正	医療法人浅田レディースクリニック
津川 浩一郎	聖マリアンナ医科大学病院 乳腺・内分泌外科
渡邊 知映	昭和大学医学部 乳腺外科
田村 宜子	国家公務員虎ノ門病院乳腺・内分泌外科

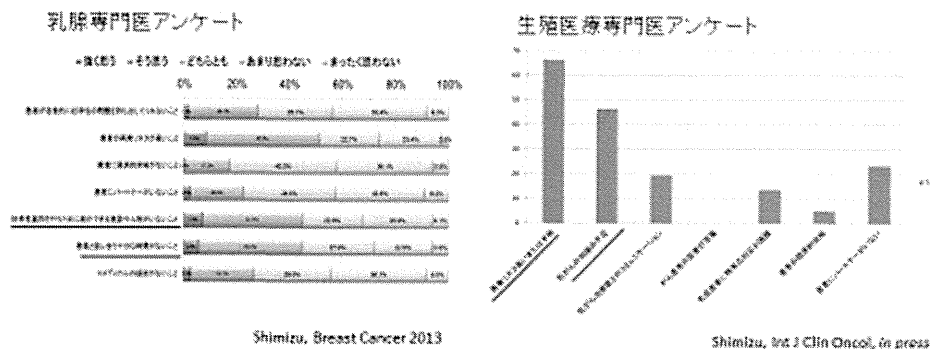
A. 研究目的

日本人女性の年間乳癌罹患数 60,000 例のうち 40 歳未満の若年女性は 4,000 人に及び、中でも 35-39 才の年齢層での罹患数は増加している (2007)。乳癌初期治療における薬物療法は生命予後を改善するが、化学療法による卵巣機能障害や長期内分泌療法は妊孕性の保持を困難にするため、挙児希望のある患者はライフプランの変更が余議なくされる。このため、乳癌薬物療法の選択において、患者との対話を重視し、サバイバーシップとのバランスをとるべきとの考え方が普及してきたが、“がん・生殖医療 (Oncofertility)” の領域は海外においても比較的新しい研究領域である。

国内では、患者向けガイドライン (日本乳癌学会 2006, 2009)、平成 21-23 年がん研究開発費「若年乳癌患者のサバイバーシップ支援プログラムの構築」班 (大野) のウェブサイト (2011) を通じ、患者への啓発は進んできた。一方、平成 21-23 年度 厚労科研「がん患者及びその家族

や遺族が抱える精神心理的負担による QOL への影響を踏まえた精神心理的ケアに関する研究」班 (清水、加藤) が行った日本乳癌学会乳癌専門医および日本生殖医学会生殖専門医に対する意識調査 (2010, 2011) では、再発の不安、生殖医療の照会先がないこと、診療時間の制約、生殖専門医の乳癌の知識不足、パートナー不在が、患者支援の現実的な障害として挙げられた (図 1)。また、生殖医療医の調査において乳癌患者の生殖医療における生殖専門医のニーズについて質的検討を行ったところ、①コンセンサスの形成とガイドラインの策定、②データベースの構築とエビデンスの蓄積、③ネットワーク形成、④システム、⑤人的・経済的支援、⑥患者・医療者教育がニーズとして挙げられ (表 1)、乳癌治療医と生殖医療医のコミュニケーション・ツールや、診療支援ツールの開発により、挙児希望のある乳癌患者の診療は改善し得ると考えられた。

図 1



乳癌治療医と生殖専門医とのコミュニケーション、診療支援ツールの開発により
 挙児希望ニーズのある乳癌患者の診療は改善し得る

表 1

Themes	Subthemes
Consensus building and Development of guideline	<ol style="list-style-type: none"> 1. Guidelines 2. Standardization of treatment protocols 3. Clarified indication (age, stage, estrogen-receptor status, marital status) 4. Maximum permissible estradiol level induced by ovulation stimulation
Development of database and production of evidence	<ol style="list-style-type: none"> 1. National registry system 2. Influence of assisted reproductive technology on breast cancer prognosis 3. Outcome data of assisted reproductive technology (pregnancy/live birth success rates, morbidity of the offspring)
Network building	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intra-institutional network 2. Inter-institutional consultation system 3. Communication and collaboration
System	<ol style="list-style-type: none"> 1. Centralization of functions (information, storage of preserved eggs/embryos) 2. Sustainability of the system (quality assured long-term storage) 3. Certification of core facilities 4. Share of responsibility 5. Procedure of informed consent
Practical support	<ol style="list-style-type: none"> 1. Financial support for patients 2. Assisting personnel (multidisciplinary team) 3. Practical support for physicians (real-time consultation system, treatment/prognosis information)
Education	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients, partners and families 2. Mutual education opportunities for oncologists and reproductive specialists 3. Public awareness

以上より、本研究は、乳癌治療医と生殖医療医の協働の礎となる乳癌患者の妊孕性保持に関する指針の策定、リアルタイムでのコンサルテーション・システムの作成、妊孕性保持を希望した若年乳癌患者の乳癌の予後・生殖に関するアウトカムを評価するためのデータベースの構築を目的とする。

本研究により、乳癌治療医と生殖医療医のコミュニケーションの促進、若年乳癌患者の癌治療と生殖医療の質の向上、ひいては個々の若年乳癌患者のサバイバーシップの質の向上が期待される。さらに DB に乳癌患者の生殖医療の治療成績や安全性に関するデータが蓄積できれば、将来の若年乳癌患者の治療選択において有用な情報源となる。また、乳癌患者での妊孕性支援システムのモデルは、他の成人悪性腫瘍、小児悪性腫瘍患者の妊孕性に関するサバイバーシップ支援の促進の一助となると考えられ

る。

B. 研究方法

初年度は指針案のアウトライン（当該テーマの現状の把握、目的・対象・利用者の明確化、作成主体の決定、作成計画の立案、クリニカルクエスチョンの作成）を決定し、試作版の患者用冊子の妥当性評価を行った。二年目は、初年度の成果にもとづき、以下のごとく研究を進めた。

1. 乳癌患者の妊孕性保持に関するガイドライン案の作成

MINDs 診療ガイドライン作成の手引き(2007)に準拠して、指針案の作成をすすめた。ガイドラインの対象は、乳癌治療医、生殖医療医および関連するコメディカルとした。

表 2

大項目	CD		執筆者 (肩書)	コンセンサス会議・0903委員会 数値無し
1. 患者への情報提供、医療者の コミュニケーションについて	1	乳癌患者の治療開始前に、患者の将来の妊娠・出産に関する希望の有無について理解しておくことは勧められるか？	乳師	Committee Consensus
	2	乳癌患者に将来の妊娠・出産の希望がある場合、がん治療医と生殖専門医とのコミュニケーションは勧められるか？	乳師	Committee Consensus
	3	乳がん患者の生殖医療を行う施設としてどのような施設が勧められるか？	生殖	Committee Consensus
2. 乳癌と診断された患者の 将来妊娠について	4	乳癌患者が希望する場合、自然妊娠は勧められるか？	乳師	O1
	5	乳癌患者が希望する場合、生殖補助医療は勧められるか？	生殖	ART後の妊娠:C1; 乳癌の自然妊娠:C1
	6	乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？ ①-1腫瘍因子(腫瘍抗原、サブタイプ) ②-2生殖因子(①年齢、②凍結期間、③凍結状況、④子宮摘出後、⑤配偶者が無精子症の場合)	乳師	O1
3. 挙児希望を有する乳癌患者に 対するがん治療について	7	将来の妊娠・出産を有する乳癌患者に化学療法は勧められるか？	乳師	A
	8	将来の妊娠・出産を希望する患者に、挙児希望を考慮した化学療法レジメン選択は勧められるか？	乳師	O1
	9	乳がん患者の化学療法開始遅延は勧められるか？	乳師	O2
	10	化学療法による卵巢機能低下を予防するためにGnRHアナログの使用は勧められるか？	生殖	O2
	12	ホルモン受容体陽性の乳癌患者にホルモン療法は勧められるか？	乳師	A
	13	乳癌の術後ホルモン療法中の患者が妊娠・出産を希望した場合、ホルモン療法の早期中止は勧められるか？	乳師	O2
	15	HER2陽性の乳癌患者にtrastuzumabの投与は勧められるか？	乳師	A
	11	化学療法終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	生殖	D
	14	ホルモン療法終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳師	D
	16	trastuzumab終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳師	D
4. 挙児希望を有する乳癌患者に 対する生殖医療について	18	妊娠前検査に対するがん治療は安全か？	乳師	妊娠前検査はD、中・後期は原則によってC1=D
	17	挙児希望のある(将来の挙児希望のある)患者に術後放射線療法は勧められるか？	放射線	
	21	卵巣機能の治療前評価にどのような検査が有用か？	生殖	see AFC, AMHについてB
	19	将来の妊娠・出産を希望する乳癌患者に受精前の凍結保存は勧められるか？	生殖	O1(は削除)
	20	将来の妊娠・出産を希望する乳癌患者に凍結卵の凍結保存は勧められるか？	生殖	O1; O1; O2
	21	将来の妊娠・出産を希望する乳癌患者に卵巣組織凍結は勧められるか？	生殖	O1
	22	将来の妊娠・出産を希望する乳癌患者に、自然排卵による卵子獲得は勧められるか？	生殖	O1
	23	乳癌患者の卵子獲得のため、過排卵刺激は勧められるか？	生殖	HR(+); O2, HR(-); O1
	24+1	乳癌患者の卵子獲得のため、GnRHアナログの使用は勧められるか？	生殖	HR(+); O2, HR(-); O1
	24+2	乳癌患者の卵子獲得のため、GnRHアナログの使用は勧められるか？	生殖	HR(+); O2, HR(-); O1
5. 妊娠前のスクリーニング、 妊娠中・出産後の管理について	25	乳癌患者の卵子獲得のため、letrozoleの使用は勧められるか？	生殖	O1
	26	乳癌患者において採卵は勧められるか？	生殖	O1(種性が疑われる場合はD)
	27	乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、生殖医療受診前に高感スクリーニング目的の検査を行うことは勧められるか？	乳師	O1
	28	乳癌患者の妊娠中の乳癌フォローアップの検査は勧められるか？	乳師	産前産後B, MMG-USはC1
	29	乳癌患者が妊娠中に再発をきたした場合、妊娠の継続は勧められるか？	乳師	O1
	30	妊娠・出産のために術後薬物療法を中断もしくは中止した乳癌患者に対し、妊娠・出産後の乳癌薬物療法の実施・再開は勧められるか？	乳師	O1

作成委員は、当研究班の研究代表・分担者 8 名に加え、日本・がん生殖研究会の参加者で、当該領域について精通する国内の乳がん治療医および生殖専門医 31 名。

クリニカルクエスションは、昨年度実施した班員による協議により、計 31 個選択し、5 領域の大項目に分類した(表 2): ①患者への情報提供、医療者のコミュニケーションについて、②乳癌と診断された患者の将来の妊娠について、③挙児希望を有する乳癌患者のがん治療について、④挙児希望を有する乳癌患者の生殖医療について、⑤妊娠前のスクリーニング、妊娠中・出産

後の管理について。クリニカルクエスション以外に、「乳がん患者の生殖医療における倫理的問題」という項目をおき、がん医療、生殖医療の立場から、各 1 名が法律専門家の助言を得ながら執筆を担当することとした。また、巻末には乳癌・生殖領域で用いられる専門用語について用語集を作成することとした。

各クリニカルクエスションにつき、専門領域の原案執筆担当者 1 名を指名し、執筆担当者はクリニカルクエスションについての文献検索、アブストラクト・フォーラムの作成を行うとともに、文献の批判的吟味にもとづき推奨文お

よび推奨グレード、解説文原案を作成した。作成された原案は、3-4名の執筆者チーム（乳腺5チーム、生殖4チーム）でチーム内レビューを行い、さらに、乳腺・生殖それぞれのチーム間でのレビュー2回実施し推敲した。さらに、生殖側執筆担当者のコンセンサス会議、乳腺執筆担当者のコンセンサス会議を各1回実施し、合議により各CQに対する推奨文と推奨レベルを決定した。

「乳がん患者の生殖医療における倫理的問題」に関しては、執筆者、法律専門家および本研究班研究代表者・分担者の参加による会議を2回開催し、議論を行った。主な論点は、がん生殖医療におけるがん治療医と生殖医療医の役割とその責任の範囲、患者への情報提供と治療決定の主体、卵子保存・受精卵保存における国内外の倫理規範、乳がん患者の生殖医療において起こり得る具体的倫理的問題、法廷における本ガイドラインの位置づけなどであり、その内容をガイドライン序文および「乳がん患者の生殖医療における倫理的問題」の項に反映させた。

2. 患者用パンフレットの作成

患者用パンフレット試作版を、医療者による妥当性評価の結果にもとづき修正し、NPO法人がん・生殖医療研究会のホームページに最終版PDFファイルを公開した。

3. リアルタイムでのコンサルテーション・システムの作成

3-1 乳癌患者の生殖医療とアウ

トカムのデータベース作成

データベース作成に必要な項目の抽出し、研究プロトコルを立案した。

3-2 化学療法を実施した乳癌患者における抗ミューラー管ホルモン(AMH)の意義の検討

【背景】 挙児希望のある乳癌患者においては、治療開始前に卵巢予備能を評価するとともに、受精卵、未受精卵もしくは卵巢組織の凍結保存など妊孕性保持の選択肢についての情報提供が必須となる。一方で、円滑に乳癌治療を進めることも重要であり、患者が受精卵・卵子保存を希望する場合には、卵巢予備能の評価や採卵を短期間ですすめることが望ましい。

卵巢内には原始卵胞と、原子卵胞から発育した一次卵胞・成熟卵胞があり、成熟卵胞に至るには約半年の期間が必要である。卵巢内では数多くの原子卵胞が同時に一次卵胞・成熟卵胞へと発育過程におき、AMHは発育過程にいる卵胞の数を反映すると考えられており、リアルタイムでのコンサルテーション・システム作成において、卵巢予備能の評価や卵巢刺激の方法の選択に役立つ可能性がある。

我々は、平成21-23年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床対策事業「がん患者及びその家族や遺族が抱える精神心理的負担によるQOLへの影響を踏まえた精神心理的ケアに関する研究」班で実施した先行研究「若年性乳がんにおける化学療法・内分泌療法に伴う卵巢機能抑制に関する研究」（資料1）において、AMHの有用性に関するpreliminary

な検討を行った。その結果、年齢、化学療法の内容によらず化学療法直後のAMHは全例で低下し、化学療法直後のAMHは卵巣予備能評価の有用性は否定的であった。今回、我々は上記研究において、観察期間を延長し、AMHの意義を検討した。

【方法】2006年1月～2008年12月に初回化学療法を施行されたStage I-IIIの原発性乳癌症例で30歳未満6例に加え30-35歳・36-40歳・41-45歳の各群から無作為に抽出した15例ずつ51例と、2010年9月以降に化学療法開始前に本研究に同意した20症例全71症例のうち、治療前のAMH値の検討が可能であった53例に対しAMHの変化と月経再開の有無について検討した。

今回医原性早発閉経を化学療法終了後1年で月経再開が認められないものと定義し、53例中観察期間が1年以上であった44例について、医原性早発閉経の有無について検討した。また同じく1年後、2年後にAMH値の回復が認められたか否かについて検討できた30例、24例についてもAMHの回復について検討した。

(倫理面への配慮)

ガイドライン案や患者用冊子の作成は、患者を直接対象とした研究ではないため患者に直接の不利益や危険性はない。AMHの検討は臨床研究の倫理指針を遵守して実施した。またデータベース構築に関する研究は疫学研究の倫理指針を遵守して実施する。

なおガイドライン案では、乳癌患者の妊孕性保持に関する方針決定にあたってがん医療と生殖医療が倫理面での利害が衝突する際、医療者の責任は医学的アセスメントと十分な情報提供、医学的助言、意思決定の支援にあり、最終的な方針の決定は、患者の自己決定権(autonomy)を最も尊重する立場をとることとした。

C. 研究結果

1. 乳癌患者の妊孕性保持に関するガイドライン案の作成

ガイドライン作成のタイムラインを図に示す。(図2)

ガイドライン案は、①序文、②倫理的考察、③CQおよび本文、④用語集の四部構成とした。コンセンサス会議後、2014年2月に執筆者全員による最終チェックを経た後のガイドライン案を資料2に示す。

2. 患者用パンフレットの作成

患者用パンフレット最終版を資料3に

図2 ガイドライン案の作成

	2012.9.5 4次公募審議採択 2012.10.31 第1回班会議
作成目的	• 幸規希望を有する乳癌患者の意思決定支援
対象・利用者	• 対象とする患者群: 生殖年齢にある乳癌患者 • ガイドライン利用者: 乳癌診療・生殖医療に関わる医療従事者
作成主体	• 立案・調整: 第3次対がん研究班
作成計画の立案	• 作成スケジュール/方法(MINDJIT-ガイドライン2007) • 執筆・レビュー: 各領域の専門家、主に日本がん・生殖医療研究学会メンバー
当該テーマの現状把握	• 乳癌専門医を対象とした実態調査(Shimizu et al. Breast Cancer 2013) • 生殖医療専門医を対象とした実態調査(Shimizu et al. submitted)
CQの作成	• 第3次 31CQ(2013.3.5確定) 執筆者配当(2013.4月執筆依頼)

CQ本文執筆	• 次級執筆: アブストラクトフォーム作成/エビデンスレベル分類 • 初級執筆: 執筆レベル案 (2013.6.30 最終確認)
ピアレビュー	• ゲーム内(3-4人)レビュー • ゲーム外レビュー(4回)
コンセンサス会議	• 2013.7.30 生殖ゲーム コンセンサス会議 • 2013.8.3 乳癌ゲーム コンセンサス会議 • 2013.9.3 班会議 執筆レベル最終決定
法と倫理チーム コンセンサス会議	• 2013.7.16 乳癌患者の生殖医療 現場における問題 • 2013.12.24 白根誠(医学的倫理による本要綱40項目及び別冊2冊の採択・選定・採りに関する見解)案について

乳癌治療・生殖医療・生命倫理の各専門家1名、patient advocacy 1名による外部評価を経て、2014年8月に公表予定

示す。がん・生殖医療研究会のホームページ (http://www.j-sfp.org/public_patient/map_breastcancer.html#clinic01) よりダウンロード可能である (図3)

図3

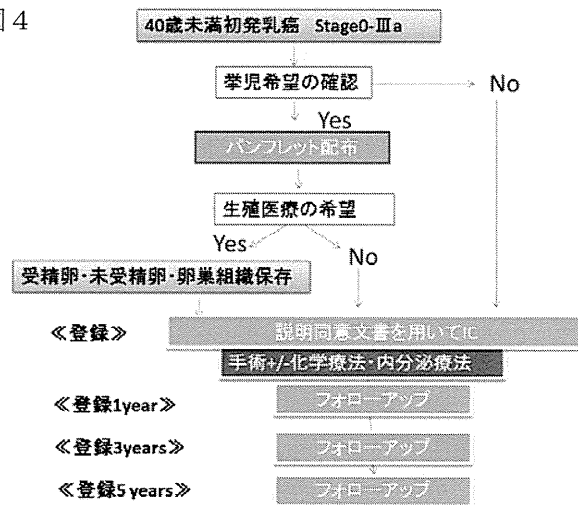


3. リアルタイムでのコンサルテーション・システムの作成

3-1 乳癌患者の生殖医療とアウトカムのデータベース作成

パイロット研究のコンセプトを確定し、研究実施計画書を作成した (資料4)。シエマ (図4) および骨子は以下のとおり。

図4



【研究タイトル (仮)】「若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究」

【目的】①我が国における若年乳癌患者の治療後の妊娠・出産の probability と安全性、②若年早期乳癌患者に対する乳癌治療開始前生殖技術の安全性と有効性について評価することを目的とした、がんと生殖に関するパイロットデータベースを構築し、その feasibility を評価する。

【対象】40歳未満で診断を受けた初発乳がん患者、Stage 0-IIIa

【研究デザイン】多施設共同、前向き、非介入、観察、コホート研究

【目標症例数/研究期間】 約 200 例/1年

【参加予定施設数】 7 施設 (国がん、聖マ、昭和、聖路加、虎の門、九州がんせ、筑波大)

【観察項目】 属性、原発巣所見、乳癌に対する初期治療、乳癌の転帰、月経状況・血液中 E2, FSH 値、生殖医療実施状況 (配偶子保存方法、有害事象、がん治療後 ART)、その他の重篤な有害事象

3-2 化学療法を実施した乳癌患者における抗ミューラー管ホルモン (AMH) の意義の検討

年齢中央値は36歳, 観察中央期間 は673日であった。医原性早発閉経 に関しては、治療前AMH値低値 (< 2.43 vs. ≥ 2.44 , $p=0.06$, Odds 1 0.0, 95% CI 0.9-251)、ホルモンレ セプター陽性 (陽性vs. 陰性, 0.06, 3.0×10^7 , 1.1×10^{246} -)、アンスラサ イクリン系抗がん剤の後のタキサン 系抗がん剤の追加投与 (あり vs. なし, 0.004, 3.3×10^8 , 3.4×10^{10} -) が独立予測因子となった。

AMH値の再開については、1年目、 2年目共に治療前AMH 値(1年目、 ≥ 2.44 vs. < 2.43 , $p=0.03$, 12.0 ,

	N	%
年齢		
>=34	40	75
<33	13	25
HR		
陽性	45	85
陰性	8	15
HER2		
陰性	42	79
陽性	11	21
タキサン系抗がん剤の追加		
あり	30	57
なし	23	43
内分泌療法の追加		
あり	33	62
なし	20	38
月経停止の有無		
あり	48	91
なし	5	9
観察期間内の月経再開の有無		
あり	40	75
無		
なし	13	25
医原性早発閉経の有無		
なし	40	75
あり	4	8
判定期間でない	9	17
治療前AMH値		
≥ 2.44	28	53
< 2.43	25	47
AMHの回復		
なし	33	69
あり	15	31

単変量解析 (X2検定)		医原性早発閉経			
		あり	なし	p	
		4 cases	40 cases		
年齢	>=34	34	4 (12)	30 (88)	0.6
	<33	10	0 (0)	10 (100)	
HR	陽性	37	4 (11)	33 (89)	1.0
	陰性	7	0 (0)	7 (100)	
HER2	陰性	33	2 (6)	31 (94)	0.3
	陽性	11	2 (18)	9 (88)	
タキサン系抗がん剤の追加	あり	23	4 (17)	19 (83)	0.1
	なし	21	0 (0)	21 (100)	
内分泌療法の追加	あり	26	3 (12)	23 (88)	0.6
	なし	18	1 (6)	17 (94)	
治療前AMH値	<2.43	25	3 (17)	15 (83)	0.3
	≥ 2.44	26	1 (4)	25 (96)	
AMHの回復	なし	14	0 (0)	14 (100)	0.5
	あり	15	3 (12)	22 (88)	
	未評価	5			
多変量解析 (ロジスティック解析)					
タキサン系抗がん剤の追加	あり	0.004	3.3×10^8	3.4×10^{10} -	
	なし		ref		
HR	陽性	0.06	3.0×10^7	1.1×10^{246} -	
	陰性		ref		
治療前AMH値	<2.43	0.06	10.0	0.9-251	
	≥ 2.44		ref		

単変量解析 (X2検定)		AMH回復			
		あり	なし	p	
		11cases	19cases		
		(37%)	(63%)		
年齢	>=34	21	5 (24)	16 (76)	0.003
	<33	9	6 (67)	3 (33)	
HR	陽性	26	10 (38)	16 (62)	1.0
	陰性	4	1 (25)	3 (75)	
HER2	陰性	23	7 (30)	16 (70)	0.4
	陽性	7	4 (57)	3 (43)	
タキサン系抗がん剤の追加	あり	15	5 (33)	10 (67)	0.7
	なし	15	6 (60)	9 (60)	
内分泌療法の追加	あり	19	8 (42)	11 (58)	0.5
	なし	11	3 (27)	8 (73)	
医原性早発閉経の有無	あり	27	11 (41)	16 (59)	0.3
	なし	3	0 (0)	3 (100)	
治療前AMH値	<2.43	13	1 (8)	12 (92)	0.007
	≥ 2.44	17	10 (59)	7 (41)	
多変量解析 (ロジスティック解析)					
治療前AMH値	≥ 2.44	0.03	12.0	1.3-276	
	<2.43		ref		
年齢	<34	0.4	2.0	0.3-15.7	
	≥ 34		ref		

1.3-276) (2年目、0.07, 9, 0.8-227)、年齢が若いこと (1年目、<34 v s. ≥34, 0.4, 2.0, 0.3-15.7) ,(2年目、0.6, 1.6, 0.19-15.6) が有意に多く認められ、1年目2年目何れにおいても治療前のAMH値が独立予測因子となった。

また今回の検討症例の中に4例の妊娠出産症例を認めた。

D. 考察

乳癌治療医と生殖医療医による協議のもと、乳癌患者の妊孕性に関するガイドライン案の作成をすすめた。ガイドライン案は本年度内に序文、用語集も含めた最終版を完成し、外部評価を経たうえで平成26年8月公開予定である。外部評価委員として、乳癌専門家、生殖医療専門家、生命倫理専門家、不妊治療施設倫理委員経験者/スピリチュアルケア研究者各1名(男性3人、女性1名)への依頼を予定している。本指針が公開されれば、乳癌治療・生殖医療それぞれの領域の現場担当者による現状の理解がすすむものと思われ、さらにインターネットから直接ダウンロードできる患者用パンフレットは、患者と医療者とのコミュニケーションの円滑化、患者の意思決定、診療時間の短縮に役立つと思われる。公開後は定期的な改訂を予定している。

乳癌患者の妊孕性に関する実地臨床においては、がん医療と生殖医療の倫理面での利害が衝突するケースが少なくないと予想され、今後は、医療者の生命倫理に関する意識の啓発、患

者とのコミュニケーション技術の向上、意思決定を支援する人材の育成、現場における倫理的判断を支援する医の倫理委員会の充実が必要と考えられた。本研究における取組みは、乳癌以外の疾患領域における妊孕性に関する支援プログラムのモデルとしての活用されることが期待される。

指針で示される多くの生殖医療の推奨レベルはC1-C2であり、乳癌のアウトカムを中心に考えると、安全性に関するエビデンスが決定的に不足している。本領域においては臨床試験やデータベースを用いたエビデンスの創出が求められており、今後データベース構築をすすめるとともに、臨床研究を推進したい。

その一端として、本研究ではAMHの臨床的有用性について、先行研究に引き続き検討した。今回の検討では観察期間を延長したことで、医原性早発閉経、AMH回復症例共に検討できる症例が増えた。各々の検討で、治療前のAMH値が独立予測因子となる可能性が示唆された。しかし、観察期間中央値が2年と、未だ不十分であり、また月経の再開が即ち妊娠可能を示すわけではなく、治療終了後の妊娠出産との関係も含め、更に検討を深めてゆく必要がある。

E. 結論

挙児希望を有する乳癌患者の意思決定と乳癌治療医と生殖医療医の円滑な協働の支援を目指して、乳癌患者の妊孕性保持に関するガイドライン案および患者用冊子を作

成した。患者用冊子は公開し、ガイドライン案に関しては書籍化を予定している。乳癌患者の生殖医療に関しては、その安全性や適切な管理に関する医学的な知見は乏しく、がん・生殖医療におけるデータベース構築と臨床研究の推進が必須であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists towards fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2014 Feb 22 (e-pub ahead of print).

Shimizu C, Bando H, Kato T, et al. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer*. 2013 Jul;20(3):230-40.

Nagatsuma AK, Shimizu C, Takahashi F, et al. Impact of recent parity on histopathological tumor features and breast cancer outcome in premenopausal Japanese women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(3):941-50.

清水千佳子. 若年乳癌患者の妊孕性に関する支援. *Cancer Board 乳癌* 2014; 73:72-75

田村宣子 清水千佳子. 妊娠と乳癌薬物療法—現状と今後の展望—. *乳癌の臨床* 2013 ; 28 : 53-60

Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and

Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013; in press.

Hashimoto S, Suzuki N, Amo A, et al. Good thermally-conducting material supports follicle morphologies of porcine ovaries cryopreserved with ultra-rapid vitrification. *Journal of Reproduction and Development*, 2013; 59: 496-9.

鈴木直, 橋本周, 五十嵐豪ら. ガラス化法による卵巣組織凍結の実際-新たながん・生殖医療, *日本 IVF 学会誌*, 2013; 16(2): 7-11.

Okamoto N, Kawamura K, Suzuki N, Hirata K. Effects of Maternal Aging on Expression of Sirtuin Genes in Ovulated Oocyte and Cumulus Cells. *Journal of Mammalian Ova Research*, 2013; 30(1): 24-29.

大野浩史, 福永憲隆, 浅田義正ら ; 調節卵巣刺激周期における採卵あたりの累積妊娠率 ; *日本 IVF 学会雑誌* 16(1) : 54-57, 2013

Bando H. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Nihon Rinsho*. 2012 Sep;70 Suppl 7:627-35.

吉山知幸, 大野真司. 乳がん患者のサバイバーシップ. *からだの科学* 277: 128-132, 2013

渡邊知映:【乳がんのすべて】(PART.5) 乳がんの特殊な病態 若年性乳がん妊孕性対策を中心に. *からだの科学* 277号 pp.107-110, 2013.

2. 学会発表

清水千佳子. *Cancer Survivor* のアンチエイジング: エイジングとがん, がん治療とエイジング. (平成 25 年 6 月 日本抗加齢医学会総会、横浜)

清水千佳子、鈴木直、坂東裕子、加藤友康、浅田義正、大野真司。若年乳癌患者に対する妊孕性保持に関する情報提供：医療者側のニーズ。(平成 25 年 6 月 日本乳癌学会総会、浜松)

田村宣子、清水千佳子、加藤友康、坂東裕子、溝田友里、山本精一郎、浅田義正、藤原康弘。挙児希望のある乳癌患者への情報提供ツールの開発。(平成 25 年 6 月 日本乳癌学会、浜松)

3. 著書

木下貴之、藤原康弘、宮本慎平、伊丹純、清水千佳子、的場元弘、渡邊清高、片野田耕太(監修)、国立がん研究センターのがんの本。乳がん 治療・検査・療養。小学館、東京(2013)

鈴木直【編集】、卵巣組織凍結・移植-新しい妊孕性温存療法の実践、医歯薬出版、東京、2013.

鈴木直、竹原祐志【編】、がん・生殖医療 妊孕性温存の診療。医歯薬出版、東京、2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

資料 1

若年性乳がんにおける化学療法・内分
泌療法に伴う卵巣機能抑制に関する
研究

「若年性乳がんにおける化学療法・内分泌療法に伴う
卵巣機能抑制に関する研究」

研究責任者
国立がんセンター中央病院
加藤友康

研究事務局
乳腺・腫瘍内科
清水千佳子 田村宣子

ver. 1.0 2009/11/24 作成
ver. 1.1 2011/5/9 作成
ver.1.2 201/12/20 作成

目次

0 .	概要
1 .	背景と意義
2 .	目的
3 .	方法
4 .	予定症例数
5 .	研究期間
6 .	患者の利益と危険
7 .	個人情報保護について
8 .	倫理的事項
9 .	結果の公表
10 .	研究資金
11 .	研究組織

0. 概要

検討 1) AMH のコントロール作成(後ろ向き研究)

検討 2) 化学療法施行予定の乳癌患者における AMH 変動の検討(前向き研究)

→ 年齢・月経の回復など臨床情報との関連を解析

1.背景と意義

1) 研究の背景

近年、乳がんの早期発見、化学療法・内分泌療法の発展に伴い乳癌 survivor が増加しており、初期治療後の survivorship に関する問題への関心が高まっている。特に若年乳がん患者の survivorship においては、初期治療終了後の妊娠・出産という検討課題が挙げられる。

乳癌の薬物療法は卵巣機能の低下をもたらすことが知られている。化学療法は、卵胞の直接障害により卵巣予備能を低下させ、月経異常や早発閉経をもたらす。また、ホルモン療法 (tamoxifen) は、術後補助療法としての標準的な投与期間が 5 年もの長期にわたるが、tamoxifen 治療中は催奇形性のリスクがあるため避妊しなくてはならず、この間に卵巣予備能は失われる。

患者は癌の治療と同時に初期治療後の survivorship に関して、がんの予後や副作用の情報のもとに治療を決定することになる。しかし、実際、患者の卵巣予備能を評価する具体的指標がないため、治療後の妊娠出産の可能性を推察することは難しく、治療前や治療後における妊孕性を判断する具体的指標の開発は急務である。

2) Anti-Mullarian hormone による卵巣機能評価に関連する背景

卵巣機能評価において、従来 LH, FSH, E2 値を用いているが、これらの数値は月経周期や薬物療法の影響をうけるため、安定した卵巣機能の指標とは言えない。それに比して AMH(anti-mullarian hormone) は月経周期に影響されづらい指標として不妊治療領域で注目されている。AMH 値は前胞状卵胞数、不妊治療で回収された卵胞数、年齢、inhibin B、FSH と相関することが分かっている。AMH 低濃度は前胞状卵胞数の低下を意味し、閉経の5年前からすでに、低値ないし検出不可までになるため、閉経の予測や卵巣予備機能を評価する上で有用と考えられる。化学療法・タモキシフェンの内服により AMH が著明に低下するといった報告はあるが、薬物療法による AMH 濃度の変動、化学療法後の月経再開との相関など、未だ不明な点が多い。

3) 本研究の意義

本研究では治療前・治療中・治療後の乳癌患者の血清を用いて AMH を測定し治療に伴う抑制の程度を年齢別に評価検討する。本研究は、治療に伴う卵巣機能抑制を予測し、治療後の妊娠出産の可能性を治療前に推察する上で重要な布石となると考える。また更年期女性における卵巣予備能を正しく予測することができれば、術後ホルモン療法選択に応用できる可能性がある。

2.目的

今回の研究目的は、乳がん患者の治療に伴う AMH の変動を検討しコントロールを作成し治療に伴う卵巣機能の低下の検討を行うこと、また治療終了後の卵巣機能回復・月経再開を評価検討し、妊孕性回復を評価することである。

3.方法

検討 1) コントロール作成(横断的、後ろ向き検討)

- ① 対象: 包括同意得られている 20-40 歳代の乳癌患者で、下記の条件いずれかを満たす。
 - 薬物療法未施行
 - 化学療法後
 - 内分泌療法中
 - 化学療法後-内分泌療法中
 上記各条件につき当院初回治療の乳癌患者で包括同意を得られている患者から 30 歳以下, 31-35 歳, 36-40 歳, 40-45 歳の患者を各 20 名/計 80 名を抽出する。
- ② 検体: 上記患者の余剰凍結保存血清より、治療開始前・治療終了後・治療終了後 2 年の計 240 検体を用いる。
- ③ 測定: EIA 法を用いて測定する(患者のカルテ番号と氏名は匿名化して測定業者である(株)BML,(株)医学生物研究所に依頼、測定値が報告される)

- ④ 解析:③で得られた数値と①の患者条件との関連について統計的解析を行う。解析は国立がん研究センター中央病院にて行う。

検討 2) 薬物療法による AMH 抑制の評価(縦断的、前向き検討)

- ① 対象:当院で化学療法施行予定の 20-40 歳代の乳癌患者で、本研究へ参加の同意が得られた患者。30 歳以下, 31-35 歳, 36-40 歳, 40-45 歳の患者を 10 名ずつ(内内分泌療法あり 5 名、なし 5 名)登録。
- ② 検体:通常の治療に伴う採血の中で、化学療法前、化学療法後、化学療法終了直後、6 か月後、12 か月後、24 か月後 の残余血清もしくは凍結血清を用いる。
- ③ 測定項目
a.ホルモン値:AMH,LH,FSH,E2
b.臨床情報:年齢、月経状況(化学療法前、化学療法後、化学療法終了直後、6 か月後、12 か月後、24 か月後)、TNM、治療内容(薬剤、dose、治療開始日)
- ④ 測定:③-a: EIA 法を用いて測定する(SRL にて測定。患者のカルテ番号と氏名は匿名化して検体提出)。
- ⑤ 解析:④の測定結果について、③-b により得られた患者背景との関連について統計的解析を行う。解析は国立がんセンター中央病院にて行う。

4. 予定症例数

検討 1) 80 例 検討 2) 40 例

5. 予定研究期間

症例集積・測定期間; 2010.4.8—2013.12.31
解析期間; 2012.7.1—2014.6.30.

6. 患者の利益と危険

本研究と対象となる患者において AMH の臨床的意義は確立していないため、原則として AMH 測定結果は開示しないが、不妊治療専門家により開示を求められた場合には可能であるが、検討であるためいかなる利益もない。本研究は、臨床診療において採取される血清より測定可能であることから、患者・家族が身体・精神・社会的不利益を蒙る可能性は極めて低い。

7. 個人情報保護について

検体の送付にあたり、患者名や病院 ID など個人を得的できる情報は、研究事務局が本研究に特化した個人識別番号を割り振ることにより匿名化する。測定・解析は個人識別番号を用いて行うため、被験者が特定されることはない。また本研究結果は研究目的のみに利用され、診

療や治療方針の決定に用いられることはない。

8.倫理的事項

本研究は疫学研究に関する倫理指針(平成19年8月16日改正版 文部科学省・厚生労働省)を遵守して行う。原則として本研究についての本人からの同意は必須ではないと考え、研究の実施についての情報を公開し、患者の求めがあれば添付の説明・同意文書を用いて研究参加への再同意を得ることとする。包括同意書にて検体の提供を拒否している患者については、添付の説明・同意文書を用いて個別に説明し、同意が得られた場合にのみ本研究に登録する。準備後に患者より非同意の意思を確認した場合は、検体および臨床情報を適切に破棄し、解析対象より除く。

9.結果の公表

研究結果はしかるべき英語論文発表および学会発表の形で発表する。共著者は投稿前に論文内容をレビューの上発表内容に合意したものに限る。

10.研究資金

本研究にかかる費用は、平成21年度がん臨床研究事業「がん患者及びその家族や遺族の抱える精神心理的負担によるQOLへの影響をふまえた精神心理的ケアに関する研究」(主任研究者:清水千佳子)および平成24年度厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発(H24-3次がん-一般-010)」の研究費によって賄われる。

11.研究組織

研究代表者	国立がんセンター中央病院 婦人科	加藤 友康
共同研究者	国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科	清水千佳子
	国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科	田村 宜子
研究協力者	国立がんセンター中央病院 臨床試験治療開発部	藤原 康弘
	国立がんセンター中央病院 通院治療センター	田村 研治
検体測定業者	株式会社BML	臨床検査営業部 石平 和也
	株式会社医学生物研究所	情報科学事業部 小林 民雄