

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Childbearing and survival after breast carcinoma in young women.
著者名	Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR.
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer. 2003 Sep 15;98(6):1131-40.
目的	治療後の出産が乳癌の予後に与える影響を検討する。
研究デザイン	コホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	米国の3地域で45才未満で浸潤乳癌と診断された女性
サンプルサイズ	15161例
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌の再発に対する相対危険度
結果	対象で出産し生児を得たのは438例（3%）であった。診断時から10ヶ月以上経過したのち出産した女性では、未産例に比して乳癌再発の相対危険度は有意に低下していた（RR=0.54, 95%CI 0.41-0.71）。診断時に妊娠していた例でもその後の予後に未産例と有意差は認められなかった（RR=1.10, 95%CI 0.80-1.60）。
結論	治療後の妊娠・出産は若年乳癌女性の予後を悪化させず、むしろ改善させる可能性がある。
コメント	乳癌治療後の妊娠率を参考にするための文献
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk.
著者名	Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD.
雑誌名、年；巻：ページ	Int J Gynecol Cancer. 2013 Jan;23(1):16-24.
目的	IVF とがんリスクとの関連を解析する
研究デザイン	コホート研究のメタアナリシス
エビデンスレベル	2a
対象患者（疾患/病態）	IVF を施行した女性
サンプルサイズ	746455 例
介入	8つのコホート研究を対象にメタアナリシス
主要評価項目（エンドポイント）	がん発症の相対危険度
結果	IVF 施行女性のがん発症相対危険度（RR）は 0.99（95%CI, 0.74-1.32）、卵巣癌では 1.59（95%CI, 1.24-2.03）、乳癌では 0.89（95%CI, 0.79-1.01）、子宮頸癌では 1.07（95%CI, 0.45-2.55）であった。経産女性では乳癌リスクがさらに低下した（RR0.79, 95%CI, 0.65-0.95）。
結論	IVF を行う事で乳癌のリスクは上昇せず、治療により生児を獲得した場合は乳癌のリスクは低下する。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	In vitro fertilization and breast cancer risk: a review.
著者名	Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K.
雑誌名、年；巻：ページ	Int J Fertil Womens Med. 2005 Nov-Dec;50(6):259-66.
目的	乳癌リスクに対する IVF の影響について文献レビューを行う
研究デザイン	文献レビューとメタアナリシス
エビデンスレベル	2a
対象患者（疾患/病態）	11 のコホート研究と 4 のケースコントロール研究
サンプルサイズ	コホート研究：60050 例 ケースコントロール研究：乳癌 11303 例 コントロール 10930 例
介入	文献内容の評価 文献からのデータを結合して再解析
主要評価項目（エンドポイント）	IVF を受けた例の乳癌に対する相対危険度（RR）
結果	IVF を受けた例で乳癌に対する相対危険度の有意な上昇は認められなかった（発症例 601vs. 期待値 568, RR=1.06 , P=0.337） ケースコントロール研究では、両群間で IVF 既往の割合に有意差は認められなかった（2.2% vs. 2.5%, RR=0.88, P=0.231）. 文献のなかには、家族歴を有する女性ではリスクの上昇が認められたという報告や、IVF 後 1 年以内では発症リスクが上昇するという報告が認められた。
結論	IVF によって乳癌のリスクは上昇しないが、治療後早期の一過性のリスク上昇や家族歴には注意を要する。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization.
著者名	Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, Mashiach S, Modan B.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):324-7.
目的	IVFによるがんリスクを検討する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	2つのIVFユニットで治療を受けた女性
サンプルサイズ	5026例
介入	各種がんの発症数を調査し、一般人口における発症率と比較した標準化発症率（standardized incidence ratio, SIRs）を算出した
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌発症リスク
結果	対象中11例の乳癌があり、期待値（15.86）と比して高いものではなかった（SIR0.76, [95%CI 0.50-1.10]）。不妊原因、治療周期数および治療転帰と乳癌リスクとのあいだに有意な相関は認められなかった
結論	IVFを施行された女性における乳癌リスクは上昇しない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services.
著者名	Brinton LA, Trabert B, Shalev V, Lunenfeld E, Sella T, Chodick G.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2013 Apr;99(5):1189-96.
目的	IVF ががんリスクに及ぼす影響を検討する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	イスラエルの保険サービスで不妊治療をうけた女性
サンプルサイズ	87403 例
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	1994 年から 2011 年までの観察期間で対象中の婦人科癌のハザード比と不妊治療内容との関連
結果	IVF と乳癌，内膜癌，卵巣癌のリスクに有意な相関は認められなかった。乳癌リスクと不妊治療内容，排卵誘発に使用した薬剤の相違に関連は認められなかった。推計学的有意差はないが，卵巣癌あるいは内膜癌ではリスクの上昇傾向が認められ，頸癌ではリスクの低下傾向が認められた。
結論	不妊治療による婦人科癌の有意なリスク上昇は認められないが，より長期の観察が必要であろう。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各 1 枚作成）

文献タイトル	Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment.
著者名	Kristiansson P, Björ O, Wramsby H.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod. 2007 Feb;22(2):421-6.
目的	IVF で妊娠し満期で出産することが腫瘍の発生率に影響するか検討する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	1981 年から 2001 年の間にスウェーデンで妊娠し出産した女性
サンプルサイズ	648775 例
介入	対象を IVF と非 IVF 妊娠に分けて各種臓器の非浸潤あるいは浸潤がんの発症数を調査し、各種臨床背景を調節した多変量 Poisson 解析を行い相対危険度を算出した。
主要評価項目（エンドポイント）	IVF の有無と子宮癌・乳癌それぞれの浸潤・非浸潤癌発生の相対危険度
結果	IVF で妊娠し出産した女性の多変量 Poisson 解析による浸潤乳癌発症の相対危険度は、0.93 (95%CI 0.58-1.43)であった。フォロー期間を妊娠後 1 年あるいは 3 年後からに限定した場合、乳癌のリスクは 0.91 (95%CI 0.58-1.42)および 0.74 (95%CI 0.40-1.26)に低下した。
結論	IVF で妊娠し出産した女性において、出産後の短期の観察期間では乳癌の発生リスクは上昇せず、有意差は認められなかったが、むしろ低下した。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization.
著者名	Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod. 2011 Jan;26(1):253-8.
目的	IVF で出産した女性と IVF によらず出産した女性とで癌発症リスクを検討する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	スウェーデンで 1982 年から 2006 年のあいだに IVF で妊娠し出産した女性
サンプルサイズ	24058 例
介入	対象中のお産前後のがん発症率をその他のお産女性における発症率と比較し、お産年、母体年齢、経産数、喫煙を調整したオッズ比（OR）を算出した
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌発症リスク
結果	IVF によるお産までに各種のがんと診断されるリスクは高かった（OR1.37 95%CI 1.27-1.48）。卵巣癌のリスクが高く、乳癌と診断された例は少なかった。お産後にがんのリスクは低下し、なかでも乳癌のリスクは有意に低下した（OR 0.76 95%CI 0.62-0.94）。
結論	がんあるいはがん治療は、IVF が必要となるような不妊症になるリスクを上昇させる可能性がある。IVF でお産した女性で IVF 前に乳癌と診断された例が少ないのは、乳癌治療後の妊娠率が極めて低いことと関連していると考えられる。お産後は乳癌のリスクは低下した。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation.
著者名	Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1586-90.
目的	IVF を施行した女性におけるがんの発症率を検討する。
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	IVF を施行する目的にオーストラリアの10施設に紹介された女性
サンプルサイズ	29700 例（うち 20656 例に排卵誘発を行い、9044 例には行わなかった）
介入	各種がんの発症数を調査し、一般人口における発症率と比較した標準化発症率（standardized incidence ratio, SIRs）を算出した
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌発症リスク
結果	対象中 143 例の乳癌が発症し、その発症率は期待値に比して高いものではなかった（SIR0.91, [95%CI 0.74-1.13]）。IVF 治療後 12ヶ月以内に診断された乳癌の発症率は期待値より有意に高いものであった（1.96 [1.22-3.15]）。
結論	IVF 治療後 1 年以内には乳癌のリスクが 1 時的に上昇するが、全体でのリスクは IVF によって上昇しない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern?
著者名	Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2012 Aug;98(2):334-40.
目的	不妊治療を受ける女性での乳癌発症率を、IVF 施行の有無により比較する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	1983年から2002までに西オーストラリア州で不妊治療を受けた20～44才の女性
サンプルサイズ	21025例
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌に対するハザード比（HR）
結果	IVFをうけた女性において、全体として乳癌の発症率が増加することは認められなかったが（HR 1.10, 95%CI 0.88-1.36）、20代でIVF治療を開始した女性と、不妊だがIVFを施行していない同年代の女性を比較した場合、IVFを施行した例で有意に乳癌の非調整HRが上昇した（1.59, 95%CI 1.05-2.42）。これらでは、出産年齢や多胎妊娠を調整してもHRは有意に高かった（1.56, 95%CI 1.01-2.420）。40代以降に治療を開始してIVFを施行した女性ではリスクの上昇は認められなかった（調整HR0.87 95%CI 0.62-1.22）。
結論	IVFを若年齢で開始すると乳癌リスクが上昇する可能性がある
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: results of a case-control study.
著者名	Katz D, Paltiel O, Peretz T, Revel A, Sharon N, Maly B, Michan N, Sklair-Levy M, Allweis T.
雑誌名、年；巻：ページ	Breast J. 2008 Nov-Dec;14(6):517-22.
目的	IVF と乳癌リスクの関連を検討する
研究デザイン	後ろ向きケースコントロール研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	1984年から2002年にイスラエルの単一施設でIVFを施行された女性
サンプルサイズ	7162例
介入	対象中でIVFを施行したのちに乳癌を発症した28例とIVF治療内容が解析可能で乳癌の発症がなかった140例、およびIVFを施行したのちに乳癌を発症した38例と年齢をマッチさせた乳癌でIVFを施行しなかった114例
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌相対危険度（RR）とIVFの治療内容と腫瘍病理学的因子の関連
結果	30才以降に治療を開始した例では、初産年齢を調整したのちでも、乳癌発症リスクが上昇していた（RR=1.24, P=0.02, 95%CI=1.03-1.48）。治療周期数などその他のIVFの治療パラメーターと乳癌との相関はみとめられなかった。また、腫瘍病理学パラメーターにもIVFの有無で明らかな相違は認められなかった。
結論	30代以降にIVFを開始した場合、乳癌のリスクが上昇する可能性がある。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	The possible association between IVF and breast cancer incidence.
著者名	Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A, Olmer L, Friedler S, Raziel A, Schachter M, Ron-El R.
雑誌名、年；巻：ページ	Ann Surg Oncol. 2008 Apr;15(4):1048-55.
目的	IVFを受けた女性での乳癌の発症率を検討する
研究デザイン	後ろ向きコホート研究
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	1986年から2003年までにイスラエルのIVF施設で治療を受けた女性
サンプルサイズ	3375例
介入	対象中の乳癌の発症数を調査し、一般人口における発症率と比較した標準化発症率（standardized incidence ratio, SIRs）を算出し、それに関連するリスク因子の検索した
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌発症リスク
結果	35例の乳癌の発症があり、期待値（24.8）と比して有意差はなかった（SIR1.4, [95%CI 0.98-1.96]）。40代以上でのIVF（SIR1.9, [95%CI 0.97-3.30]）、排卵障害（SIR3.1, [95%CI 0.99-7.22]）、4回以上の治療周期数（SIR2.0, [95%CI 1.15-3.27]）が一般人口に比して乳癌発症率上昇に寄与するリスク因子と考えられた。Poisson多変量回帰分析では、有意差はみとめられなかったものの、4回以上の治療周期数はそれ以下の治療周期数の女性に比して乳癌リスクが上昇した（SIR1.9, [95%CI0.95-3.81], P=0.07）。Cox多変量解析でも同様の傾向が認められたが、Coxモデルでは高齢および排卵障害がより有意なリスク因子であった。
結論	IVF治療により乳癌発症のリスクが、とくに40代以上では上昇する可能性がある。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各 1 枚作成）

文献タイトル	Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy.
著者名	Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct;91(10):3885-90.
目的	乳癌患者での排卵誘発におけるレトロゾールの有用性を検討する
研究デザイン	ケースコントロール研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	妊孕性温存を希望する乳癌女性
サンプルサイズ	ケース 47 例 コントロール 56 例
介入	乳癌患者において卵子あるいは胚凍結目的にレトロゾール、ゴナドトロピンおよび GnRH アンタゴニストで排卵誘発を行った。治療の臨床成績を後方視的に選出した年齢をマッチさせた卵管因子不妊で通常の IVF を施行された女性
主要評価項目（エンドポイント）	ピーク E2 値，採卵数，受精卵数などの IVF 治療内容
結果	レトロゾールを使用した排卵誘発ではピーク E2 値が有意に低く，使用ゴナドトロピン量も少なかった。誘発期間や採卵数，受精率には有意差を認めなかった。手術から凍結までに要した平均期間は 39 日間で，8 割の症例で術後 8 週間以内に化学療法を開始できた。
結論	妊孕性温存を希望する乳癌患者におけるレトロゾールを併用した排卵誘発は一般的な IVF での排卵誘発と比較してエストロゲン暴露を低下出来る可能性がある。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study.
著者名	Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.
目的	乳癌女性での体外受精（IVF）の安全性は確認されていない。乳癌で補助化学療法を行う前に胚あるいは卵子凍結のために行う調節卵巣刺激（COS）が予後に与える影響を検討する。
研究デザイン	前向きケースコントロール研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	乳癌患者で妊孕性温存が考慮された例
サンプルサイズ	215 例の乳癌女性
介入	妊孕性温存目的に letrozol と標準的な不妊治療薬を併用した COS を施行した 79 例，COS 非施行の 136 例をコントロールとして比較した。
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率
結果	両群間で臨床背景に違いはなかった。COS 施行群で中央値 23 ヶ月，コントロール群で中央値 33 ヶ月の観察期間において，再発のハザード比あるいは無再発生存率に両群間で有意差は認められなかった。
結論	乳癌女性で妊孕性温存目的に，ゴナドトロピンとレトロゾールを用いた調節卵巣刺激法を併用した IVF を行うことで，再発リスクが増加することはない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation.
著者名	Oktaç K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4347-53.
目的	乳癌女性で妊孕性温存のために IVF を行う場合、従来の方法より安全な卵巣刺激法を開発する
研究デザイン	前向きケースコントロール研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	妊孕性温存を希望する乳癌女性
サンプルサイズ	60 例
介入	29 例において、タモキシフェンのみ（12 例 13 周期）、タモキシフェン+ゴナドトロピン（7 例 9 周期）、レトロゾール+ゴナドトロピン（11 例 11 周期）による排卵誘発を行った。IVF を施行しなかった 31 例をコントロールとした。
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率
結果	タモキシフェンのみに比して、タモキシフェン+ゴナドトロピンあるいはレトロゾール+ゴナドトロピンを施行した例では、発育卵胞数、採卵数、胚数が有意に多かった。ピーク E2 値はタモキシフェン+ゴナドトロピンに比してレトロゾール+ゴナドトロピンで有意に低かった。コントロールと比して、IVF を行った例での再発率に有意差は認められなかった。
結論	レトロゾールによる調節卵層刺激を用いた IVF は有効かつ安全である。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	北島道夫

CQ6 乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？(腫瘍側因子)

推奨グレード C1

乳癌治療後の妊娠・出産は患者の予後を悪化させないため、治療後の妊娠は許容される。将来の妊娠を希望する乳癌患者には、乳癌に対する治療計画とともに妊娠・出産についての計画についても十分相談することが推奨される

(本文)

<背景・目的>

乳癌の治療は画一的ではなく、臨床病期、サブタイプから再発リスク、治療効果（薬剤感受性）を勘案して、計画・実施される。妊娠を希望する乳癌患者が、過剰な治療によって妊娠を諦めたり、逆に妊娠を優先させるあまり乳癌治療が疎かになることがないように、患者指導が行えることを目的とした。

<解説>

現在、乳癌の治療方針は大まかに臨床病期（Stage）とサブタイプ（Subtype）によって決定される[1]。乳癌は、非浸潤癌から浸潤癌、転移癌と進行し、その Stage に応じて局所治療（手術、放射線治療）、全身薬物療法（化学療法、内分泌療法、分子標的療法）が選択される。Stage は、国際規約である TNM 分類を用いて表記する[2]。

DCIS（Ductal Carcinoma In Situ: 非浸潤性乳管癌）などの非浸潤癌では原則的に局所治療のみで治癒可能であり、術後の薬物療法による全生存率の改善効果はなく、術後内分泌療法もオプションである[3]。したがって、局所治療終了後のすみやかな妊娠・出産が可能である。

浸潤癌の場合には再発リスクに応じて全身薬物療法を併用する。Subtypeは多遺伝子発現解析の結果から提唱された[4]もので、現在、臨床的には、従来から薬剤感受性マーカーとして用いられて来たエストロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）、HER2、さらに増殖活性のマーカーであるKi-67に対する免疫組織染色の結果をもとに、‘Luminal A like’、‘Luminal B-like (HER2 negative)’、‘Luminal B-like (HER2 positive)’、‘HER2 positive (non-luminal)’、‘Triple negative (ductal)’ に分類される[1]。これらのSubtype分類を行い、治療方針、特に薬物療法の選択に応用している[1]。

症例数の割合としては、ER(+)/HER2(-)のいわゆる ‘Luminal type’ が約 7 割と多数を占めている。これらに対する術後補助薬物療法としては、内分泌療法が第 1 選択となるが、化学療法の追加により予後改善効果を示す症例もあり、どのような症例に化学療法を追加すべきか、議論が多いところである。最近、Oncotype DX などの多遺伝子解析キットが開発され、その有用性が検討されている[5]。

乳癌治療後の妊娠が患者の予後にどのような影響を与えるかに関しては、複数の後ろ向き症例対照研究、集団ベース研究の報告がある。Azimら[6]は、それらのうち、質的に評価可能な14の研究を抽出し、meta-analysisを行った。乳癌治療後に妊娠した1244例と、妊娠をしなかった18,145例を比較したところ、妊娠群で予後が改善していた [Pooled RR: 0.59 (90% confidence interval (CI): 0.50–0.70)。いわゆる、”healthy mother effect (再発がない、健康であると自覚している女性が妊娠・出産し、疾患の影響を受けている女性は妊娠しない)”と呼ばれるセレクション・バイアスが存在することを考慮し、そのようなsubgroupで検討した結果では、妊娠群と非妊娠群との間で全生存期間に有意差を認めなかった[PRR: 0.85; 95% CI: 0.53–1.35]。また、出産まで至らなかった妊娠（中絶を含む）と出産まで至ったもの間で予後に差はなく、乳癌予後の悪化を理由に中絶を勧める根拠はない。

乳癌と診断されてから妊娠に至までの期間、また妊娠可能とされる時期に関しては、明らかな根拠はない。Valachisら[7]のsystematic reviewの研究では、乳癌の診断から少なくとも10ヶ月以上空けることで予後は悪化しないと報告している。

さらに、ホルモン依存性の乳癌で妊娠によるホルモン環境の変化が予後に影響を及ぼすか懸念されるところであるが、エストロゲンレセプター（ER）の状況別に妊娠例と matchさせた非妊娠例を比較検討した報告がある[8]。ER 陽性例（686 例）、ER 陰性例（521 例）のそれぞれにおいて、妊娠の有無によって予後（全生存率）の悪化は認められなかった（HR=0.91、0.75）。

ホルモン受容体陽性乳癌患者で、内分泌療法（タモキシフェン内服）中の妊娠は胎児に対する催奇性のリスクがあり禁忌である。タモキシフェンの代謝産物が体内から消失するには、内服終了後約 2 カ月かかるとされ[9]、タモキシフェン終了後 2 カ月間は避妊期間をおくべきである。

授乳が乳癌の再発リスクを上げるという報告はなく、乳児に対しても悪影響を及ぼすことはないと報告されている[10]。また、乳房温存療法を施行した場合は、放射線照射を受けた乳房からの授乳はほぼできないが、対側から安全に可能であるとの報告がある[11]。

以上、乳癌患者において、妊娠を希望する場合には、乳癌に対する治療計画とともに、

妊娠・出産の計画を相談することは推奨される。また、治療が終了した患者においては、誤った情報により、妊娠を躊躇したり、中絶をしたりすることがないように、指導することが推奨される。

<検索式・参考にした2次資料> PubMedにて、“Pregnancy”, “Prognosis”, “Survival”, “Breast Cancer”および“Pregnancy after breast cancer AND breastfeeding”のキーワードを用いて検索した。また、各文献のPubMedでの related articles とハンドサーチによる文献を参考にした。

[参考文献]

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 00: 1–18, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt303.
2. 日本乳癌学会編: 臨床・病理 乳癌取り扱い規約 第17版、金原出版 2012.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al.: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 103:478–488, 2011.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874, 2001.
5. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–3734.
6. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber Shari, et al.: Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 47: 74-83, 2011.
7. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, Polyzos NP, Dimitriadis C, Tsalis K, Mauri D. : Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a

meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv.* 65(12): 786-93, 2011.

8. Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M, et al.: Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol.* 31: 73-79, 2012.
9. Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast.* 13 (6) : 446-51, 2004.
10. Azim Jr HA, Belletini G, Gelber S, Peccatori.: Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat.* 114:7-12, 2009.
11. Higgins S, Haffty BG. : Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer.* 73(8) : 2175-80, 1994.

CQ6 乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？（生殖側因子）

推奨グレード

6-2-1. 年齢とともに卵子・胚が発生して挙児に至る率は低下することを患者に説明し、たとえ未受精卵子や卵巣組織を凍結保存したとしても凍結時点の年齢が40歳以上では一般に将来妊娠を望むことは難しく、45歳以上ではほぼその可能性はなくなることを患者に説明する。(C)

6-2-2. 未受精卵子・胚の凍結保存期間は当該女性の生殖年齢の範囲とする。(A)

6-2-3. 婚姻している夫婦が受精卵を凍結した場合、配偶者と死別・離婚した場合使用出来ない。(A)

6-2-4 子宮摘出後の場合、将来の代理懐胎を目的とした未受精卵子・卵巣組織の凍結保存は行わない。(A)

6-2-5. 配偶者が生殖補助医療技術によっても精子を得ることが困難な無精子症の場合、現時点では体外受精治療が不可能であることを患者に伝える。(A)

【背景と目的】

乳がんが診断された患者が治療をおえた時、全ての女性に妊娠が勧められるわけではない。とくに未受精卵子や卵巣組織凍結を考慮する場合、施行するか否かの自己決定に關与する年齢や婚姻との関係、不妊因子との関係を解説する。

【解説】

現在乳癌と診断された患者が卵子・卵巣を凍結保存することについて、これを禁止する明確な法的規制や当該学会の会告は我が国には存在しない。このため乳癌患者が強く将来の妊娠を希望した場合、挙児を得るための治療が臨床的に明らかに患者の健康を損なう場合を除いて、適当な同意取得後に行われるのであれば、原則として治療を断る理由は存在しない。ただしこの場合でも、妊娠する可能性がほとんどない場合、あるいはその治療が現時点において日本で認められていない場合には、その旨患者に十分説明し、後者であれば将来その治療が認められる可能性を含めて患者に説明し、再考を促すことになる。

6-2-1, 6-2-2 年齢

どの程度の年齢までの女性患者に妊孕性保存を勧めるべきであるかは、非常に困難な判断となる。これは、同年齢であっても未受精卵子・卵巣組織凍結により挙児を得られる確率に大きな個人差があり、また現時点ではその確率を評価する信頼すべき評価法がないためである。Oktayらは卵巣組織凍結について40歳未満が適応としているⁱ。未受精卵子凍結について年齢と関係づけた大規模なデータはないが、Ubaldiらは凍結未受精卵子では累積妊娠率が41歳以上で低下することを報告しているⁱⁱ。

非凍結卵子を用いたデータでは、わが国の最新の生殖補助技術の全国集計をみても、生殖補助技術全体の治療あたり生産率は30歳、35歳、40歳、42歳でそれぞれ19.9%、16.3%、7.7%、3.7%と35歳を超えると急速に低下し、45歳を超えると1%未満となるⁱⁱⁱ。またオーストラリアの報告においても45歳以上の女性が自己の卵子による体外受精を行った場合、その周期あたり生児獲得率は0.5%とされており^{iv}、体外受精の治療上限は（これは卵子の妊孕性とほぼ同義と考えられるが）ほぼ45歳と考えられる。これらは新鮮胚を用いた統計であるが、ほぼ卵子の妊孕性を表していると考えられ、凍結融解後の卵子や卵巣組織の妊孕性もこれを超えることはないと考えられる。したがって原則として40歳未満の患者は年齢の上では適応となり、45歳以上の患者については適応外、40-44歳の患者については利益が少ないことを説明したうえで患者の判断を促すことになろう。

また卵子あるいは胚を凍結保存する場合、日本産科婦人科学会会告（以下日産婦会告）「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」では、その保存期間について「胚の凍結保存期間は、被実施者夫婦の婚姻の継続期間であってかつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないこととする。卵子の凍結保存期間も卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないものとする。」とされている^v。卵巣の凍結保存についてもこれに準じて、生殖年齢を超えて保存しないことが適当であろう。ここでいう「生殖年齢」の定義については、日本産科婦人科学会用語集にも明確な規定がなく、一般には女性の閉経年齢である45-55歳が通常は生殖年齢の上限と考えられているが、各施設における凍結保存合意書に年齢が明記してある場合があるので注意が必要である。

6-2-3 配偶者の有無

配偶者がある場合、最も安全で挙児の可能性が高い方法は受精卵凍結保存法であるが、前述のように日本産科婦人科学会会告では卵子・胚の保存期間は「被実施者夫婦の婚姻の継続期間」とされている。従って、不幸にして夫婦が離婚した場合や、死別した場合に使用不可能となる。とくに離婚の場合、医原性卵巣不全女性にとって凍結されている胚の移植のみが自身の遺伝子を受け継いだ児を得る唯一の可能性となるため、胚を凍結する際にはこのことを夫婦双方によく説明して同意をとる必要がある。なお我が国と異なり独身女性への（提供精子を用いた）体外受精が認められている欧米では実際に訴訟に発展した事例も存在するが、元夫が拒否している場合に胚の使用は通常認められていない^{vi}。一方、既婚者に対して胚ではなく未受精卵凍結を禁止している規程もなく、場合によって考慮されうる。

配偶者がいない場合、現在の不妊治療は原則として婚姻をしている夫婦に挙児の希望を叶えるための体系となっているため、医原性卵巣不全（化学療法などによる）が予想される場合に将来の妊娠に備えて未受精卵を凍結する患者に関しては、日本産科婦人科学会会告・日本生殖医学会ガイドラインともに規程がない。もちろんこれを禁止する規程も存在しないが、疾患治療による医原性卵巣不全が予想される未婚女性の未受精卵凍結・卵