

ロゲンを上げないことを優先する症例には適応である。

4. 癌患者における自然周期採卵の意義

現在、一般の不妊治療においても自然周期採卵は勧められる方法ではない。多くの症例を検証すると自然周期採卵あるいは簡易卵巣刺激採卵での体外受精治療は普通の調節卵巣刺激による体外受精に比べ成績が劣るというデータが報告されている。⁷⁾

しかし、期間が限られ卵巣刺激ができない、直ちに癌治療に入らなければいけないという時に、自然周期で発育した卵子を採らざるを得ない場合もある。妊孕性温存のための黄体期に開始する卵巣刺激法については研究報告やレビューがあり、自然周期に比してまず試みられるべき方法である。⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ そうした場合、将来の妊娠の可能性が全くゼロのまま癌の治療に入るのではなく、少しでも妊孕性を残すという意味でやむを得ず自然周期採卵をすることは容認される。少数でも凍結保存しておくということは、妊娠という結果に直接つながる可能性が非常に低くても患者のためには採卵する意義が生じる。以上より、勧められるわけではないが、次善の策として自然周期採卵をすることは許容される。

【検索式・参考にした2次資料】

PubMedにて” breast neoplasm” , “oocyte cryopreservation” , “oocyte retrieval ” のキーワードを用いて検索した。

【参考文献】

- 1) Human Fertilisation Embryology Authority: Natural cycle IVF : <http://www.hfea.gov.uk/natural-cycle-ivf.html>
- 2) National Institute for Health and Clinical Excellence: Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems: CG156 Fertility: NICE guideline: 2013 Feb: 33-35: <http://publications.nice.org.uk/fertility-cg156>
- 3) Gianpiero D. Palermo, Queenie V. Neri, Devin Monahan, Justin Kocent, Zev Rosenwaks: Development and current applications of assisted fertilization: Fertil Steril. 2012 Feb;97(2):248-259
- 4) Seah Kamal Sunkara, Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning, Siladitya Bhattacharya, Javier Zamora, and Arri Coomarasamy: Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles: Hum Reprod. 2011 Jul;26(7): 1768-1774
- 5) Checa Vizcaíno MA, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R.: The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women: Reprod Biomed Online. 2012 Jun;24(6):606-10
- 6) Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K.: Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles: Fertil Steril. 2011 May;95(6):2125.e9-11
- 7) 日本産科婦人科学会 登録・調査小委員会: 新鮮胚治療における排卵刺激法の種類別・胚移植数別・年齢別妊娠率 (2009年) : ART データ集 : <http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2009date201111.pdf>

- 8) Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA.: Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature: *J Assist Reprod Genet.* 2010 Aug;27(8):491-4
- 9) H. Cakmak, A.M. Zamah, A. Katz, M. Cedars, M.P. Rosen: Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian hyperstimulation: *Fertil Steril.* 2012 September : 98(3): S170
- 10) Hakan Cakmak, M.D., Mitchell P. Rosen, M.D.: Ovarian stimulation in cancer patients.: *Fertil Steril.* 2013 May : 99(6): 1476-1484

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）1

文献タイトル	Natural cycle IVF
著者名	Human Fertilisation and Embryology Authority
雑誌名、年；巻：ページ	http://www.hfea.gov.uk/natural-cycle-ivf.html
目的	The HFEA, which is the UK's independent regulator of treatment using eggs and sperm, and of treatment and research involving human embryos, sets standards, issues licences to centers, and provides authoritative information for the public.
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	particular for people seeking treatment, donor-conceived people and donors
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	<p>It may be worth discussing this treatment option with your clinician if your periods are fairly regular and you are ovulating normally, but:</p> <ul style="list-style-type: none"> - you are unable to take fertility drugs (for example, cancer patients or those whose clinician has suggested that they are at risk of OHSS – ovarian hyper-stimulation – a dangerous over-reaction to fertility drugs) - because for personal or religious beliefs you do not wish to have surplus eggs or embryos destroyed or stored.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）2

文献タイトル	Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems
著者名	National Institute for Health and Clinical Excellence
雑誌名、年；巻：ページ	CG156 Fertility: NICE guideline: 2013 Feb: 33-35 http://publications.nice.org.uk/fertility-cg156
目的	National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, which is one of special health authorities of NHS, provides the high quality standards and encourages healthy living, based on the best evidence.
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	People with fertility problems
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	1.12 Procedures used during IVF treatment 1.12.3 Controlled ovarian stimulation in IVF 1.12.3.6 Do not offer women 'natural cycle' IVF treatment. [2013]
コメント	2004年より多くの不妊患者に適用され、現在では薬剤による刺激採卵等の必要性、有効性についての推奨が更新されている。
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）3

文献タイトル	Development and current applications of assisted fertilization
著者名	Gianpiero D. Palermo, Queenie V. Neri, Devin Monahan, Justin Kocent, Zev Rosenwaks
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2012 Feb;97(2):248-259
目的	Describes the early steps that brought forth the development of intracytoplasmic sperm injection and its role in assisted reproductive techniques
研究デザイン	症例対象研究
エビデンスレベル	IVb
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	In a time span of 18 years, we have performed 32,448 ART (IVF and ICSI) cycles consisting of 10,550 standard IVF, 19,798 ICSI
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	Clinical outcomes of cycles are categorized into three groups according to the decreasing proportion of mature oocytes: predominantly mature (67%–100% MII), adequate (34%–66% MII), and minimal (0%–33% MII).
結論	
コメント	採卵でできた卵子のうち、成熟卵の比率が高い場合は、妊娠率もよい。
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）4

文献タイトル	Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles
著者名	Seah Kamal Sunkara, Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning, Siladitya Bhattacharya, Javier Zamora, and Arri Coomarasamy
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod. 2011 Jul;26(7): 1768-1774
目的	The aim of this study was to explore the association between egg number and live birth following IVF treatment and identify the number of eggs that would optimize the IVF outcome.
研究デザイン	
エビデンスレベル	IVb
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	Anonymized data on all IVF cycles performed in the UK from April 1991 to June 2008 were obtained from the Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA). Aanalysed data from 400 135 IVF cycles.
介入	Produced a nomogram to predict the live birth rate (LBR) following IVF based on the number of eggs and the age of the female.
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	The median number of eggs retrieved per cycle was 9 [inter-quartile range (IQR) 6–13]. The overall LBR was 21.3% per fresh IVF cycle. There was a strong association between the number of eggs and LBR; LBR rose with an increasing number of eggs up to ~15, plateaued between 15 and 20 eggs and steadily declined beyond 20 eggs. During 2006–2007, the predicted LBR for women with 15 eggs retrieved in age groups 18–34, 35–37, 38–39 and 40 years and over was 40, 36, 27 and 16%, respectively. There was a steady increase in the LBR per egg retrieved over time since 1991.
結論	The relationship between the number of eggs and live birth, across all female age groups, suggests that the number of eggs in IVF is a robust surrogate outcome for clinical success. The results showed a non-linear relationship between the number of eggs and LBR following IVF treatment. The number of eggs to maximize the LBR is ~15.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）5

文献タイトル	The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women
著者名	Checa Vizcaíno MA, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R.
雑誌名、年；巻：ページ	Reprod Biomed Online. 2012 Jun;24(6):606-10
目的	The objective was to assess the efficacy of ovarian stimulation with aromatase inhibitors versus a standard antagonist protocol. This study sought to quantify oestradiol concentrations in patients receiving letrozole and to determine the length of time between diagnosis of malignancy and onset of fertility preservation.
研究デザイン	症例対象研究
エビデンスレベル	IVb
対象患者（疾患/病態）	Two groups of patients who underwent fertility preservation after being diagnosed with either breast cancer or a non-hormone-dependent cancer between 2009 and 2011.
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	Number of mature oocytes retrieved in the non-hormone-dependent cancer group was comparable to that in the breast cancer group (15.4±8.19 versus 16.3±7.31). Oestradiol concentrations were higher for patients with non-hormone-dependent cancer (1666.4±739.42 pg/ml versus 829±551.11 pg/ml, P=0.006). There were no differences between the groups in the length of time between diagnosis and fertility preservation (17.4±4.93 versus 16.4±1.74 days).
結論	Oestradiol concentrations of breast cancer patients on the letrozole protocol remained much lower than those of patients on the antagonist protocol.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

検索語： breast neoplasm & oocyte cryopreservation & oocyte retrieval

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）6

文献タイトル	Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles
著者名	Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril. 2011 May;95(6):2125.e9-11
目的	To report an emergency approach of random-start controlled ovarian hyperstimulation (COH) in the late follicular or luteal phase of the menstrual cycle for embryo cryopreservation in patients with cancer.
研究デザイン	Case series
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	Three patients with a diagnosis of breast cancer requiring emergency fertility preservation in the late follicular or luteal phase of the menstrual cycle
サンプルサイズ	
介入	After baseline pelvic ultrasound and hormonal evaluation, random-start COH was commenced immediately on menstrual cycle days 11, 14, or 17 with use of letrozole 2.5 mg/d and recombinant FSH 150 to 300 IU/d. Gonadotropin-releasing hormone antagonist was administered to prevent ovulation in all cases. Ovulation was triggered with either 250 µg of recombinant hCG or 10,000 IU of urinary hCG
主要評価項目（エンドポイント）	Number of oocytes harvested, maturity and fertilization rates, number of embryos frozen.
結果	Nine to 17 oocytes were harvested, resulting in the freezing of seven to 10 embryos with the mean maturity and fertilization rates of 58.8% to 77.7% and 69.2% to 87.5%, respectively.
結論	In an emergent setting, ovarian stimulation can be started at a random cycle date for the purpose of fertility preservation without compromising fertilization rates in letrozole cycles.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

検索語： breast neoplasm & oocyte cryopreservation & oocyte retrieval

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）7

文献タイトル	Natural cycle IVF/IVM may be more desirable for poor responder patients after failure of stimulated cycles
著者名	Li J, Xu Y, Zhou G, Guo J, Xin N.
雑誌名、年；巻：ページ	J Assist Reprod Genet. 2011 Sep;28(9):791-5
目的	To describe pregnancies and live births resulted from natural cycle IVF combined with in-vitro maturation (natural-cycle IVF/IVM) for three poor responder women after failure of stimulated cycles.
研究デザイン	Case series
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	Three poor responder women after failure of stimulated cycles
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	For case 1 and 2, the mature oocytes from aspirated follicles were inseminated by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) immediately; immature oocytes were matured in vitro, and the embryos from mature and immature oocytes transferred on day 3 after oocyte retrieval. For case 3, 3 consecutive natural cycles were performed, in which the matured oocytes from in vivo or in vitro were vitrified in the first and second cycle, and warmed on the retrieval day of the third fresh cycle. Then the embryos resulted from vitrified-warmed and fresh oocytes were transferred
結果	A total of 15 oocytes were obtained from the 7 retrieval cycles for the three cases. The case 1 was successfully pregnant at her first natural cycle, and case 2 was pregnant after two consecutive cycles. The two cases had successfully delivered and case 3 was in her ongoing pregnancy at the time of submission.
結論	These results demonstrate that natural-cycle IVF/IVM might be a reasonable and efficient treatment alternative for poor responder patients when stimulated cycle has failed
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

検索語： breast neoplasm & oocyte retrieval & natural cycle

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）8

文献タイトル	新鮮胚治療における排卵刺激法の種類別・胚移植数別・年齢別妊娠率（2009年）
著者名	日本産科婦人科学会 登録・調査小委員会
雑誌名、年；巻：ページ	http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2009date201111.pdf
目的	毎年、施設ごとに生殖補助医療の成績をまとめ・解析し、その結果を報告する
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	全登録施設が日本の状況を把握することができ、各施設がよりよい生殖医療を展開できる
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

検索語：

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成） 9

文献タイトル	Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature
著者名	Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA.
雑誌名、年；巻：ページ	J Assist Reprod Genet. 2010 Aug;27(8):491-4
目的	To report the following two cases, both submitted to ovarian stimulation during the luteal phase of the menstrual cycle in order to cryopreserve embryos and oocytes, respectively, in view of the need to start chemotherapy within a maximum of three weeks.
研究デザイン	Case reports
エビデンスレベル	V
対象患者（疾患/病態）	Patient with a diagnosis of infiltrative ductal carcinoma of the breast (case 1) Patient with Hodgkin's lymphoma (case 2)
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	Thirty-eight patients (age 24-45 years) underwent vitrification of oocytes (n = 18) or embryos (n = 20). The mean ages were 33.1 +/- 5.0 years and 34.7 +/- 4.8 years, respectively. The mean days required to complete the egg collection was 13 days. The median numbers of vitrified oocytes and embryos per retrieval were 7 (range 1-22) and 4 (range 1-13), respectively.
結論	The strategy of immature oocyte retrieval without ovarian stimulation followed by IVM and oocyte or embryo vitrification, which does not increase the serum estradiol level and delay cancer treatment, represents an attractive option of fertility preservation for many breast cancer patients.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	浅田義正

検索語： breast neoplasm & oocyte cryopreservation & oocyte retrieval

CQ23 乳癌患者の卵子獲得のため、過排卵刺激は勧められるか？

推奨グレード C1

「治療の有効性を考慮すると過排卵刺激による複数卵子の獲得は必要であるが、血中エストロゲン濃度の上昇のリスクを避けるためにアロマターゼ阻害剤の併用を推奨する」

背景・目的：

体外受精を含む生殖補助医療(以下 ART)は不妊治療目的に広く行われているが、その出産率は卵子あたり 4.47%¹⁾と決して高くはなく、計算上、1子を得るのに20-25個の卵子を獲得する必要がある。一方で治療前の乳癌患者に複数周期にわたってARTを目的とした卵巣刺激を行うことは難しく、治療の有効性を考慮すれば卵巣刺激により複数卵子を得ることは良好な治療成績を得るのに必要といえる。本項ではその是非について解説する。

解説：

一般的に乳癌患者に対して卵巣刺激は控えるべきとされている。その理由は乳癌がホルモン依存性であり、エストロゲン、プロゲステロンの上昇がその発症リスクを上昇させることに起因している。ホルモン補充療法と乳癌リスクについて、52705名の乳癌患者の調査で5年以上HRTを施行した場合に相対危険度が1.35に上昇するという報告がある²⁾。一方でARTによる卵巣刺激はより短期間であり、卵巣刺激により乳癌リスクは上昇しないという報告が多い。豪州の29700名のIVF患者の追跡調査では乳癌の発生リスクの上昇は認めないと報告されている。同論文では刺激回数ごとの検討を行い、1回の誘発を行った場合の相対危険度は0.85である一方6回以上誘発をした場合の相対危険度は1.23であったと報告している³⁾。一方で乳癌患者に対するARTを目的とした排卵誘発が病状に与える影響についてはいまだ報告は少ない。AzimらはART目的に排卵誘発を行った乳癌患者の再発率は3.8%でコントロールの8.1%より低値だったとしている⁴⁾。しかしながら乳癌患者の卵子あるいは胚を保存するという考えはガラス化法による卵子凍結法の開発によりごく近年普及したことから、長期リスクを判断する材料に乏しいのが現況である。

ARTを目的とした過排卵刺激には卵胞数の増加を図る目的で内因性ゴナドトロピンを間接的に高めるクエン酸クロミフェンなどの抗エストロゲン製剤(内服薬)および、より直接的に卵巣を刺激するゴナドトロピン製剤が用いられる。また、エストロゲン上昇に伴う早発排卵を防ぐ目的でGnRHアゴニストあるいはGnRHアンタゴニストを併用することが一般的である。刺激法の選択は胞状卵胞数や卵巣予備能を考慮して症例ごとに単剤あるいは多剤併用で行われるが、血中エストロゲン値は発育卵胞あたり200-300pg/mlに達するため、これらの薬剤を用いた過排卵周期ではピークエストロゲンは自然周期x成熟卵胞数となり、およそ1500pg/ml-2500pg/mlに達する。つまり多数卵を得ようとすればそれ相応にエストロゲン濃度は上昇することになる。

この課題に対応するために乳癌患者の卵巣刺激にアロマターゼ阻害剤を併用する方法の有効性が報告されている。アロマターゼ阻害剤は卵巣の顆粒膜細胞におけるエストロゲン産生を抑制することにより血中エストロゲンを低下させるが、それに伴うネガティブフィードバックによるFSH、LH上昇をきたし卵胞発育を促進する。その作用機序から卵巣過剰刺激症候群、血栓症、ホルモン依存性癌などエストロ

ゲン上昇に伴う様々なリスクのある症例に対して有効と考えられている⁵⁾。アロマターゼ阻害剤を併用した過排卵刺激の有用性について、Reddyらは2002年から2007年に215名の乳癌患者に化学療法前にARTを施行し、胚あるいは卵子を凍結した。排卵誘発法はアロマターゼ阻害剤であるレトロゾールを月経第2日より5日間、5mg/day服用、第4日よりFSH150-300IU、血中E2が250pg/mlに増加した時点からGnRHアンタゴニストでLH上昇を抑制した上でLHサージをHCGで誘起した。排卵誘発中のピークE2は平均405.94pg/mlであり、63か月までの非再発生存率はコントロールに比して高い(ハザード比0.53)と報告している。また乳癌化学療法前に卵巣刺激を用いたARTを施行した9つの論文のレビューから、1)FSH単独とレトロゾール併用では後者でピークE2は有意に低下、採取された成熟卵子数に差は認めない。2)IVF非施行群とレトロゾール+FSH施行群で非再発生存率に差を認めない。3)手術前にARTを施行した群と手術後に行った群では前者で採取卵子数および2個以上卵子が採取できた率が高い。4)HCGサージとGnRHαサージでは後者で成熟卵子数が多く、OHSSリスクが低下した、と報告しアロマターゼ阻害剤併用FSH刺激法の有効性と安全性を支持するデータが得られたと述べている⁶⁾。

治療成績の確保と病状増悪のリスク軽減という課題の中で、我々はより有効な治療法を選択しなければならない。複数卵子を採取しなおかつエストロゲン上昇を抑制する目的でアロマターゼ阻害剤を併用したFSHによる卵巣刺激法は乳癌患者の卵子獲得にもっとも適した方法と考えられる。ただアロマターゼ阻害剤はARTにおいてはまだ10年程度の使用経験しかなく、かつ症例数も少ないことから、現時点では増加しない⁷⁾とされている先天異常率や治療の有効性についても大規模で長期にわたる追跡検討が必要である。通常のARTであれば治療前に十分な説明とカウンセリングを行う時間があり、治療も複数周期行うことが可能であるが、乳癌患者のARTはほぼ一回きりの治療としてその中で最大限の治療効果を得る努力を行わなければならない。卵子を一つだけ凍結して絶対妊娠できるというように考えている患者も少なくなく、一回の採卵で確実に妊娠に至る可能性が決して高くないことも理解していただく必要がある。また35歳以下の若年性乳癌は乳癌全体の2.7%と少数であり、現在の初婚、初妊年齢の上昇、さらに本邦におけるARTを受ける患者の高齢化のトレンドを考慮すると実際に治療を要する患者数は35歳以上のほうが多いと推測される。妊孕性の低下は35歳前後から始まることからこのような症例ではさらに詳細な説明、情報提供が必要であろう。

治療のリスクと効果を説明し、納得の行く治療を行うため、乳腺、生殖の専門医の連携システムを作る必要があるとともに、乳癌はその発症、遺伝背景に人種差があり欧米の結果が本邦で必ずしも当てはまるとは限らないことを念頭に症例の蓄積、検討と十分なフォローアップが求められる。

【検索式・参考にした2次資料】

検索式 PubMed

検索語 IVF ,Breast cancer ,Letrozole

2次資料 なし

[参考文献]

1)Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieval after ovarian stimulation: an analysis of

23354 ICSI cycles.

D Stoop ,B Emini ,NP Polyzos ,P Haenjens, M De Vos ,G Verheyen, and P Devroy
Hum Reprod, 2012. Jul 27(7); 2030-2035

2) Collaborative group on hormone factors in Breast cancer ;Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.

Collaborative group on hormone factors in Breast cancer
Lancet,350:1047-1059,1997

3) Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization.

Venn A, Watson L, Bruinsma F
Lancet,350:1047-1059,1997

4) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropin in patient with breast cancer: A retrospective controlled study

Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K
J Clin Oncol 2008; 26:2630-2635

5) The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization

Juan A. Garcia-Velasco
Fertil Steril. 2012 Dec; 98(6):1356-1358

6) Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer

Reddy J, Oktay K.
Fertil Steril, 2012 Dec; 98(6):1363-1369

7) A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction

Casper RF, Mitwally FM
Fertil Steril, 2012 Dec; 98(6):1352-1355

タイトル	1) Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieval after ovarian stimulation: an analysis of 23354 ICSI cycles.
著者	D Stoop , B Emini , NP Polyzos , P Haenjens, M De Vos , G Verheyen, and P Devroy
雑誌名、頁等	Hum Reprod, 2012. Jul 27 (7); 2030-2035
目的	卵巣の加齢と反応性別にひと卵の生殖能を定量的に調べる
研究デザイン	CC
エビデンスレベル	III
対象患者	体外受精患者
サンプルサイズ	23354 周期、207,267 個の卵
介入	
エンドポイント	生児出産
結果	卵子あたりの出産率平均 4.47%
結論	1 例の生児出産を予測する上で重要
コメント	
フォーム作成者	小田原 靖

タイトル	2) Collaborative group on hormone factors in Breast cancer ;Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.
著者	Collaborative group on hormone factors in Breast cancer
雑誌名、頁等	Lancet, 350:1047-1059, 1997
目的	乳癌のリスク因子としての HRT の影響の分析
研究デザイン	MA
エビデンスレベル	I
対象患者	乳癌患者と非乳癌患者
サンプルサイズ	52705 名の乳癌患者/108411 名の対照群
介入	HRT 群/HRT 非施行群
エンドポイント	乳癌発症リスク
結果	HRT を 5 年以上施行した群の相対危険率 1.35
結論	HRT による乳癌リスクの上昇を認めた
コメント	
フォーム作成者	小田原 靖

タイトル	3) Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization.
著者	Venn A, Watson L, Bruinsma F
雑誌名、頁等	Lancet, 350:1047-1059, 1997
目的	ART 排卵誘発と癌発症リスクの分析
研究デザイン	CC
エビデンスレベル	Ⅲ
対象患者	1994 年までに登録されたオーストラリアで IVF を施行した 29700 名の女性
サンプルサイズ	29700 名の女性、20656 名 fertility drug 使用、9044 名のコントロール
介入	ART、卵巣刺激
エンドポイント	癌発症率
結果	乳癌の SIR 0.88
結論	ART 卵巣刺激で乳癌リスクは上昇しない
コメント	
フォーム作成者	小田原 靖

タイトル	4) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropin in patient with breast cancer; A retrospective controlled study
著者	Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K
雑誌名、頁等	J Clin Oncol 2008; 26:2630-2635
目的	乳癌患者に対する ART におけるレトロゾール、ゴナドトロピン療法の安全性の検証
研究デザイン	review
エビデンスレベル	Ⅲ
対象患者	乳癌患者
サンプルサイズ	215 名の乳癌患者、79 名の ART 施行群と 136 名のコントロール
介入	ART 卵巣刺激
エンドポイント	乳癌再発率
結果	ART 施行群 3.8%, コントロール群 8.1%
結論	ART 施行で再発率の上昇を認めず
コメント	

フォーム作成者	小田原 靖
---------	-------

タイトル	5)The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization
著者	Juan A. Garcia-Velasco
雑誌名、頁等	Fertil Steril. 2012 Dec, 98 (6) :1356-1358
目的	アロマターゼ阻害剤の ART における有用性の検討,
研究デザイン	システマティックレビュー
エビデンスレベル	I
対象患者	アロマターゼ阻害剤を用いた ART 患者
サンプルサイズ	29 編の症例報告の検討
介入	
エンドポイント	低反応症例、OHSS, 内膜症に対する有効性
結果	上記適応に対する有効性の報告
結論	いまだ使用が 10 年程度と短く、大規模のランダムトライアルが必要
コメント	
フォーム作成者	小田原 靖

タイトル	6)Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer
著者	Reddy J, Octay K.
雑誌名、頁等	Fertil Steril, 2012 Dec;98 (6) :1363-1369
目的	乳癌患者の妊孕性保存を目的としたアロマターゼ阻害剤併用 ART 周期の有用性の検討
研究デザイン	システマティックレビュー
エビデンスレベル	I
対象患者	ART を受けた乳癌患者
サンプルサイズ	9 編、対象患者 1050 例の検討
介入	各編で異なる
エンドポイント	各対照群と比較した治療成績、再発率
結果	アロマターゼ阻害剤非利用群に比してピーク E2 値の有意な低下
結論	化学療法前の ART 刺激にアロマターゼ阻害剤を使用することを支持する結果が得られた
コメント	

フォーム作成者	小田原 靖
---------	-------

タイトル	7)A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction
著者	Casper RF, Mitwally FM
雑誌名、頁等	Fertil Steril, 2012 Dec;98(6):1352-1355
目的	アロマターゼ阻害剤の ART 導入以来の適応、有効性のレビュー
研究デザイン	システマティックレビュー
エビデンスレベル	I
対象患者	
サンプルサイズ	先天異常については 4 編の論文の検討
介入	
エンドポイント	児の先天異常率
結果	アロマターゼ阻害剤で児の先天異常の増加を支持する論文はない
結論	より大規模な多施設解析が必要
コメント	
フォーム作成者	小田原 靖

CQ24-1 乳癌患者の卵子獲得のため、GnRH アゴニストの使用は勧められるか？

【推奨グレード】 C1

血中エストロゲン値が高値となるため、乳癌患者の卵子獲得のための卵巣刺激法として GnRH アゴニスト法の使用は勧められない。GnRH アンタゴニスト法における LH surge trigger としての GnRH アゴニストの使用は勧められる。

【背景・目的】

GnRH アゴニストを用いた卵巣刺激法は不妊治療においては一般的であるが、妊孕性温存のための乳癌患者に対する卵巣刺激法の有効性を検討する。

【解説】

GnRH アゴニストを用いた卵巣刺激法は、体外受精・胚移植治療において従来より最も汎用されてきた方法である。GnRH アゴニストの下垂体の desensitization を利用したロング法は、自然排卵周期があり、比較的良好な卵巣予備能を有する者が対象である。GnRH アゴニストの flare up を利用したショート法は、卵巣予備能が低下し、ゴナドトロピンに対する反応性がやや低下しているものが対象となる。ロング法では前周期途中からの治療開始となり、ショート法より治療期間は長い。通常 GnRH アゴニスト法は多くの施設で施行されているロング法を指す。獲得できる卵子数は、GnRH アンタゴニスト法より多く、凍結保存できる卵子数や胚数が多く期待できるメリットがある。アンタゴニスト法に比べ、ゴナドトロピンを投与する期間の増加、ゴナドトロピン投与量の増加が報告されている¹⁾。卵巣刺激に伴い乳癌への影響が懸念される血中エストロゲン (E2) 値が GnRH アゴニスト法では高値となり、卵巣過剰刺激症候群の発症頻度、これに伴う入院加療の頻度が高いという欠点がある。卵巣過剰刺激症候群で入院加療が必要になれば血中エストロゲン高値が長引き、乳癌の治療にも影響が出る。手術、その後の化学療法などの開始時期が延期されることになる。さらにショート法における GnRH アゴニストは投与初期の flare up 作用のため、月経初期に 1 個だけ大きな卵胞が育つ (basement cyst) ことがあり、この場合早期から血中 E2 の上昇を招き、目的とする複数の成熟卵子を採取するための卵巣刺激を断念せざるを得ないことがある。卵巣刺激とそれに続く採卵がキャンセルになれば、さらに乳癌治療開始の時期が遅延することになる。乳癌患者の卵子獲得のための卵巣刺激法は、あまり E2 を上昇させずにかつ複数の成熟卵子採取が可能な GnRH アンタゴニスト法、レトロゾールを使用した卵巣刺激等の方法を取ることが勧められる。GnRH アンタゴニスト法では、HCG ではなく GnRH アゴニストを使用して卵成熟を惹起でき、GnRH アゴニストの重要な利用法の一つである。

卵巣刺激中の血中エストロゲン値が高値になること、卵巣過剰刺激症候群の発症頻度が高いこと、ロング法の場合は前周期からの GnRH アゴニストが必要であり採卵までに期間を要することより、乳癌患者の卵子獲得のための卵巣刺激法として GnRH アゴニスト法の使用は勧められない。

⇒ガイドライン用語解説集 1.GnRH アゴニスト 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

参考文献

1) Francois Olivennes, Joëlle Belaisch-Allart, Jean-Claude Empeaire, Herve' Dechaud, Sylvia Alvarez, Laurence Moreau, Bernard Nicollet, Jean-Rene' Zorn, Philippe Bouchard, and Rene' Frydman: Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormonereleasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin); Fertil Steril 2000;73:314-20