

- 2) Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial.  
Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L, Venturini M, Taveggia P, Zanardi E, Siffredi G, Pastorino S, Queirolo P, Gardin G, Wang E, Monzeglio C, Boccardo F, Bruzzi P.  
J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 19;103(20):1529-39.
- 3) Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment.  
Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ.  
J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):11-6.
- 4) Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates.  
Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtneess B, Haffty BG.  
J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):17-23.
- 5) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).  
Lancet. 2005 May 14;365(9472):1687-717.
- 6) Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.  
Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group.  
Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
- 7) Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study.  
Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, De Mattos-Arruda L, Pistilli B, Pinto A, Jensen MB, Cordoba O, de Azambuja E, Goldhirsch A, Piccart MJ, Peccatori FA.  
J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):73-9.
- 8) Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women

- with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen.  
Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Tu D.  
*J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1948-55.
- 9) Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer.  
Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski J, Moreno-Aspitia A, Pisansky TM, Jenkins RB.  
*J Clin Oncol.* 2011 Dec 1;29(34):4491-7.
- 10) Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.  
Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.  
*Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):236-44.
- 11) Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial.  
Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Möykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu-Lehtinen PL.  
*J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685-92.
- 12) 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial.  
Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauporté I, Kramar A; PHARE trial investigators.  
*Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):741-8.

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	Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial.
著者名	Albain KS. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 2009 Dec 19;374(9707):2055-63.
目的	ホルモン感受性リンパ節転移陽性閉経後乳癌において術後タモキシフェン単独と術後化学療法併用およびタモキシフェンのタイミングが予後に影響するかを検討
研究デザイン	第 3 相ランダム化オープン試験
エビデンスレベル	2
対象患者 (疾患/病態)	ホルモン感受性リンパ節転移陽性閉経後乳癌
サンプルサイズ	1558 例
介入	T:CAFT:CAF-T=2:3:3 に割り付け T: タモキシフェン単独 CAFT (CAF, T 同時併用) CAF-T (CAF 終了後 T 開始)
主要評価項目 (エンドポイント)	Primary endpoint: DFS( T vs. CAFT+CAF-T) Secondary endpoint: DFS( CAFT vs. CAF-T)
結果	観察期間中央値：8.94 年 T vs. CAFT+CAF-T 10Y-DFS: T 群 48%, CAFT+CAF-T 群 57% HR: 0.76 (95%CI 0.64-0.91, p=0.002) CAFT+CAF-T 群は有意に T 群より予後良好  CAFT vs. CAF-T 10Y-DFS: CAFT 群 53%, CAF-T 群 60% HR: 0.84 (95%CI 0.70-1.01, p=0.061) CAF-T 群は CAFT 群より予後良好である傾向あり
結論	ホルモン感受性リンパ節転移陽性閉経後乳癌においてタモキシフェン単独に比べ化学療法を上乗せする効果あり。 タモキシフェン同時併用での予後改善はなく、むしろ逐次併用の方が予後良好である傾向があった
コメント	
アブストラクト・フォー	柄川 千代美

△作成者	
------	--

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	Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial.
著者名	Bedognetti D. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 19;103(20):1529-39.
目的	ホルモン感受性乳癌患者において術後化学療法とタモキシフェンの同時投与と逐次投与の予後を比較検討
研究デザイン	第3相ランダム化オープン試験
エビデンスレベル	2
対象患者（疾患/病態）	リンパ節陽性乳癌、65歳未満
サンプルサイズ	431例
介入	化学療法：21日サイクルのCEFまたはCMFを12サイクル TAM：20mg/日、5年間 TAMと化学療法同時投与 vs. 化学療法→TAM逐次投与
主要評価項目（エンドポイント）	Primary endpoint: OS Secondary endpoint: DFS, 安全性
結果	観察期間中央値 12.3年 10Y-OS: 同時投与群 66%, 逐次投与群 65% HR: 1.06 (95%CI 0.78-1.44, p=0.76) 10Y-DFS: 同時投与群 52%, 逐次投与群 51% HR: 1.16 (95%CI 0.88-1.52, p=0.36)  安全性も両群で同党
結論	TAMは化学療法と同時投与と逐次投与で予後の差はなし
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美

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	Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment.
著者名	Harris EE. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):11-6
目的	乳癌術後放射線療法とタモキシフェンの同時投与と逐次投与の予後および安全性を比較検討
研究デザイン	後ろ向き研究
エビデンスレベル	4
対象患者（疾患/病態）	乳房温存術を施行した Stage I-II 乳癌
サンプルサイズ	同時投与：174 例、逐次投与 104 例
介入	1980 年から 1995 年に単一施設で治療された乳癌患者を後ろ向きに予後と安全性を比較検討
主要評価項目（エンドポイント）	予後(LRR 局所再発率, RFS, OS)、安全性
結果	<p>観察期間中央値：8.6 年</p> <p>10Y-LRR: 同時投与群 3%, 逐次投与群 7%</p> <p>HR: 1.22 (95%CI 0.33-4.49, p=0.52)</p> <p>10Y-RFS: 同時投与群 85%, 逐次投与群 76%</p> <p>HR: 1.23 (95%CI 0.63-2.41, p=0.35)</p> <p>10Y-OS: 同時投与群 81%, 逐次投与群 86%</p> <p>HR: 1.56 (95%CI 0.87-2.79, p=0.64)</p> <p>安全性、整容性も差はなし</p>
結論	放射線療法とタモキシフェンの同時投与、逐次投与で予後は同等である
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美

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	Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates.
著者名	Ahn PH. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23(1):17-23.
目的	乳癌術後放射線療法とタモキシフェンの同時投与と逐次投与の予後および安全性を比較検討
研究デザイン	後ろ向き研究
エビデンスレベル	4
対象患者（疾患/病態）	乳房温存術を施行した Stage I-II 乳癌
サンプルサイズ	同時投与：254 例、逐次投与 241 例
介入	1976 年から 1999 年に単一施設で治療された乳癌患者を後ろ向きに予後を比較検討
主要評価項目（エンドポイント）	OS, DFS(無遠隔再発率), IBTRFR（無同側乳房内再発率）
結果	<p>観察期間中央値：10 年</p> <p>10Y-OS: 同時投与群 84%, 逐次投与群 82%</p> <p>HR: 1.234 (95%CI 0.42-2.05, p=0.45)</p> <p>10Y-DFS: 同時投与群 82%, 逐次投与群 78%</p> <p>HR: 1.55 (95%CI 0.89-2.68, p=0.12)</p> <p>10Y- IBTRFR: 同時投与群 90%, 逐次投与群 86%</p> <p>HR: 0.932 (95%CI 0.42-2.05, p=0.86)</p>
結論	タモキシフェンを放射線療法と同時に投与することにより放射線感受性を下げ、局所再発率を高めることが懸念されたが、影響はないことが示唆された
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美

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	Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).
著者名	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*
雑誌名、年 ; 巻 : ページ	Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
目的	アジュバント化学療法とホルモン療法の効果に関する臨床研究のメタアナリシス
研究デザイン	メタアナリシス
エビデンスレベル	1a
対象患者 (疾患/病態)	早期乳癌を対象とした 1985-2000 年に論文化されたアジュバント療法の臨床試験
サンプルサイズ	タモキシフェン治療期間について 18000 例
介入	
主要評価項目 (エンドポイント)	再発リスクと乳癌死リスク
結果	タモキシフェン 5 年投与群とは 1-2 年投与群の相対リスクは再発 0.82 (2p<0.00001)、乳癌死 0.91(2p=0.01)で 5 年投与群が有意に予後良好
結論	タモキシフェンの至適投与期間は 5 年
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美



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	Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.
著者名	Davies C. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
目的	乳癌術後患者においてタモキシフェン期間10年と5年の予後を比較
研究デザイン	ランダム化試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	早期乳癌術後でタモキシフェン5年終了した症例
サンプルサイズ	12894例
介入	タモキシフェン5年終了した早期乳癌患者を中止する群とさらに5年継続する群に1:1でランダムに割り付け
主要評価項目（エンドポイント）	再発リスクと乳癌死リスク
結果	ER陽性症例でタモキシフェン継続群と中止群を比較した10年以後の再発リスクは0.75(0.62-0.90)、乳癌死リスクは0.71(0.58-0.88)、継続群で予後良好
結論	ER陽性閉経前乳癌にタモキシフェン10年投与を検討すべきである
コメント	オープン試験
アブストラクト・フォーム作成者	

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	Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study
著者名	Azim HA Jr, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):73-9.
目的	乳癌既往歴のある女性において妊娠が DFS に与える影響を ER 状況別に検討
研究デザイン	多施設共同の後ろ向き症例対照研究
エビデンスレベル	3b
対象患者（疾患/病態）	乳癌診断後に、妊娠経験のある症例と ER、リンパ節転移、年齢、アジュバント、診断時の年齢をマッチさせた乳癌後の妊娠経験のない症例（1:3）
サンプルサイズ	妊娠あり 333 例、妊娠なし 874 例
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	ER 陽性患者における DFS
結果	ER 陽性患者で妊娠あり、なしで DFS に差はなし
結論	ER 陽性患者で妊娠による再発リスク減少はない ER 状況を問わず全生存率は妊娠あり群で良好
コメント	妊娠によるホルモン療法の中絶の認容性や安全性を担保したものではない
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美

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	Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen.
著者名	Goss PE. et al.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):1948-55.
目的	MA17 試験のプラセボ群で中間解析後にレトロゾールを投与した群(PLAC-LET 群)としなかった群(PLAC-PLAC 群)で予後を比較
研究デザイン	前向きコホート試験（MA-17 試験はランダム化試験）
エビデンスレベル	3
対象患者（疾患/病態）	MA17 試験のプラセボ群（閉経後乳癌でタモキシフェン 5 年投与終了後にレトロゾールが投与されなかった群）
サンプルサイズ	PLAC-LET 群:1579 例、PLAC-PLAC 群:804 例
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	DFS ,OS、安全性
結果	<p>PLAC-LET 群でのタモキシフェン終了からレトロゾール開始までの期間の中央値：2.8 年                  観察期間中央値: 5.3 年                  5Y-DFS：PLAC-LET97.4%, PLAC-PLAC 群 93.4%                  HR: 0.37 (95%CI 0.23-0.61, p&lt;0.0001)                  5Y-OS：PLAC-LET98.3%, PLAC-PLAC 群 93.8%                  HR: 0.30 (95%CI 0.17-0.53, p&lt;0.0001)</p> <p>骨折: PLAC-LET5.2%, PLAC-PLAC 群 3.1%, p=0.02                  骨粗鬆症: PLAC-LET5.3%, PLAC-PLAC 群 1.6%, p&lt;0.0001</p>
結論	骨折、骨粗鬆症のリスクは上がるが、タモキシフェン終了からレトロゾール開始まで期間があってもレトロゾール投与により予後は改善する
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	柄川 千代美

## CQ31 卵巣機能の治療前評価・治療後予測にどのような検査が必要か？

### 【推奨グレード】 B

「卵巣機能の治療前評価には AMH が最も有用である。しかし、化学療法後の卵巣機能回復や生児獲得の予知に治療前の AMH 値が有効であるとの評価はまだ定まっていない。」

### 【背景・目的】

体外受精・胚移植を行う前に、卵巣予備力検査 (E2, FSH, LH, AMH, Inhibin B, AFC 等) を行うことは、卵巣刺激法を決定し治療成績を予測するために有用であるが、乳癌患者の化学療法前に卵巣予備力検査を行うことが治療後の卵巣機能や妊孕性を予測することに有用か最近の臨床研究に基づいて検討する。

### 【解説】

悪性腫瘍患者において、卵巣予備力検査は評価項目として何を予測しうるか？

まず、小児癌治療後長期生存者では、AMH はすべての年齢の少女で検出されるが、月経発来の有無にかかわらず癌治療の間に持続的に低下し<sup>1)</sup>、治療を受けた患者の 50% で感度以下となる。治療後月経発来しても AMH は低く、初経年齢と AMH には負の相関がある。悪性腫瘍診断時の値により月経の有無を予測すると、卵巣予備力の臨床マーカーのうち AMH のみが有意な予測因子となり、AMH 0.71 ng/ml で感度 54%、特異度 92% である<sup>2)</sup>。また、高用量の化学療法を受けた患者の AMH は 40-42 歳コントロール群と同等であった<sup>3)</sup>。ART 治療で妊娠 12 週を越える妊娠が成立することを予測するためのカットオフ値は AMH 1.4 μg/l とする報告があるが、小児癌生存患者の 43% が、この値以下であった。これらの患者では ART でも妊娠の可能性が低く、妊孕性温存を治療開始前に考える必要がある<sup>4)</sup>。治療後の生殖機能を 10 年後に再評価すると、コントロール群と比較して AFC は少なく、AMH は同等であった。化学療法の回数が少ないと、アルキル化剤を含む化学療法、放射線療法を行った場合と比較して有意に AMH が高く AFC が多かった。71 人のうち 46 人 (65%) が妊娠、うち 38 人 (69%) が生児を得ていた。小児癌生存者の卵巣予備力は低下しているが、20 代前半から 30 代半ばまで予備力が保たれていれば出産が期待できる<sup>5)</sup>。

最近、治療前 AMH の値によって化学治療後の回復スピードを推定できることが報告された<sup>6)</sup>。治療前値は治療後の回復スピードと関連し、治療前 AMH > 2 ng/ml だと化学療法後 1 ヶ月あたり AMH は 11.9% のスピードで回復し、治療前 AMH ≤ 2 ng/ml だと 1 ヶ月あたり 2.6% の回復であった。

乳癌患者でも、化学療法後の卵巣予備力は AMH をはじめとして低下している<sup>7)</sup>。若年乳癌患者では治療後、35 歳未満で 25% が無月経、35 歳以上では 50% が無月経であった。化学療法で AMH は劇的に減少するが、その値で治療後の月経機能を予測することはできなかった<sup>8)</sup>。ただし、化学療法関連無月経 (CRA) に進行した患者の治療前 AMH は有意に低いとする報告もある<sup>9)</sup>。

以上より、卵巣機能の治療前評価・治療後予測に卵巣予備力検査は有用である。なかでも AMH と AFC は NGF との相関が強く、AMH は生理学的意味合いも説明しやすい。しかし、治療前検査値と治療後評価項目との関連を検討したエビデンスは十分ではなく、真に知りたい評価項目である生児獲得をエンドポイントとしたエビデンスはない。今後は月経発来、排卵の有無だけではなく、生児獲得を評価項目とした術前からの縦断的長期的な研究が必要である。また、AMH は有力だが測定変動が大きいことには注意が必要である<sup>10)</sup>。

⇒ガイドライン用語解説集 4.卵巣予備力の臨床的マーカー 参照

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

[検索式・参考にした2次資料] PubMedにて、(chemotherapy induced infertility OR chemotherapy induced ovarian failure OR radiation induced infertility OR radiation induced ovarian failure) AND ovarian reserve および(fertility OR ovarian response) AND ovarian reserve AND AMH の検索式を用いて検索した。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) Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):2059-67. (レベル IVb)
- 2) Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1336-43. (レベル IVb)
- 3) Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, Vance A, Ginsberg JP. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):134-40.e1. (レベル IVa)
- 4) Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, van den Heuvel-Eibrink MM. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009 Apr;24(4):982-90. (レベル IVa)
- 5) Nielsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Bentzen JG, Larsen EC. A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. *Reprod Biomed Online.* 2013 Apr 18. pii: S1472-6483(13)00185-5. (レベル IVa)
- 6) Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, Gosiengfiao Y, Gracia CR. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013 Feb;99(2):477-83. (レベル IVa)
- 7) Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):638-44. (レベル IVb)
- 8) Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2010 May 1;116(9):2099-105. (レベル IVa)
- 9) Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman EW, Gracia CR, DeMichele A. Cancer. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. 2010 Feb 1;116(3):592-9. (レベル IVb)
- 10) Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, Nardo LG, Pemberton PW. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod.* 2012 Oct;27(10):3085-91. (基礎研究)

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)-⑰

文献タイトル	Age-related changes of the population of human ovarian follicles: Increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women
著者名	Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC
雑誌名、年；巻：ページ	Biol Reprod. 1994 Mar;50(3):653-63.
目的	年齢が non-growing follicles (NGF) と early-growing follicles (EGF) 数に対する影響をヒトの摘出卵巢のデータベースを用いて検討した。
研究デザイン	基礎研究
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	卵巢の 2 x 43 pairs
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	以前提案した exponential regression model は NGF 数が年齢との相関をテストしたがうまく適合しなかった。これは年齢と NGF 数の減少率(decay rate)が適合しなかったことが関係している。減少率の2つの異なった時期が観察された。最初の若い時期の減少は EGF が NGF でより早い、両タイプの卵胞にとってゆっくりである。2番目の時期はより年が進んだ時期に対応し減少率が加速し、NGF と EGF で同じである。この変化の時点は、NGF と EGF でそれぞれ 38.0 +/- 2.4 と 39.0 +/- 1.9 歳 (mean +/- SD)である。モデルを外挿すると、誕生時には1卵巢あたり 402,000 の健康 NGF があり、完全な消失はおよそ 74 歳となる。NGF プールの枯渇は若い時は主に卵胞の閉鎖によるが、年が増えると NGF が growing pool に入ることを支持している。
結論	NGF が growing phase に入ることが促進されるトリガーのメカニズムを、30 代後半の FSH が増加することと関連して議論する。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

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)-⑱

文献タイトル	A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause
著者名	<u>Hansen KR</u> , <u>Knowlton NS</u> , <u>Thyer AC</u> , <u>Charleston JS</u> , <u>Soules MR</u> , <u>Klein NA</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Hum Reprod.</u> 2008 Mar;23(3):699-708
目的	生殖年齢を決定する因子は卵巣の non-growing (primordial, intermediate and primary) follicles (NGFs)である。NGF の減少と年齢をよりよく特徴付けるため、現代的な stereology techniques を用いて NGF 数を誕生から閉経まで検討した。
研究デザイン	基礎研究
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	正常ヒト卵巣、0-51 歳で選択的卵巣摘出、組織提供、autopsy を行った 122 例。肉眼的検査の後、系統的なランダムなサンプリングを the fractionator/optical disector method.を用いて行った。減少カーブを記述するモデルを構築し評価した。
サンプルサイズ	N=122
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	NGF 減少は単純な power 関数で最もよく記述できた: $\log(y) = ax(b) + c$ , where a, b, c は定数で、y = ある年齢の NGF 数 ( $R(2) = 0.84$ , Sums of Squares Error = 28.18 on 119 degrees of freedom). このモデルによると卵胞の減少は年齢が進むとともに早くなる。
結論	卵胞枯渇の以前のモデルと異なり、今回のモデルは突然減少率が変化することはないが、一定の割合で率が増加する。このモデルは閉経年齢とよく合致するのみでなく、以前のモデルより生物学的に説明しやすい。今回のモデルは以前のものより明らかに改善しているが、女性間における NGF の差を年齢だけではうまく説明できない。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

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)-②

文献タイトル	Estimating human ovarian non-growing follicle number: the application of modern stereology techniques to an old problem
著者名	<u>Charleston JS</u> , <u>Hansen KR</u> , <u>Thyer AC</u> , <u>Charleston LB</u> , <u>Gougeon A</u> , <u>Siebert JR</u> , <u>Soules MR</u> , <u>Klein NA</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Hum Reprod.</u> 2007 Aug;22(8):2103-10
目的	NGFs の計測を、modern fractionator/optical disector technique を用いて行った。
研究デザイン	基礎研究
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	8-51 歳、選択的両側卵巣摘出，臓器提供，autopsy。肉眼的検査の後、系統的でランダムなサンプリングが the fractionator/optical disector method を用いて行われた。個々の NGF の正確さ observed coefficient of error(OCE) の計算によって決定された。
サンプルサイズ	N=48 組の正常ヒト卵巣
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	平均 OCE は 16.6% で、少ない卵胞数計測の時に variation が大きかった。同じ卵巣を用いた最近の研究では、NGF 数は少ない卵胞数の場合を除き 15-29%程度変動であった。少ない卵胞数の時は変動が大きくなるが、絶対的な差は小さい。ペアの卵巣間で NGF の有意な差はなかった（Wilcoxon signed rank test, P = 0.81）。
結論	現代的 stereology methods を用いれば、バイアスのない、NGF を評価する効率的な方法である。両卵巣はペア間で同じ程度の数の NGF を含んでいた。
コメント	論文②に対する方法的妥当性を与える基礎研究
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃



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)-②

文献タイトル	Ovarian primordial and non-growing follicle counts according to the stages of reproductive aging workshop (STRAW) staging system
著者名	<u>Hansen KR, Craig LB, Zavy MT, Klein NA, Soules MR</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Menopause. 2012 Feb;19(2):164-71</u>
目的	原始卵胞と nongrowing follicle (NGF)の数を、月経周期の特徴によって定義されている the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) のステージに従って特徴づける。
研究デザイン	A prospective cohort study
エビデンスレベル	2 b
対象患者（疾患/病態）	良性疾患で卵巣摘出を受けた 26-52 歳の女性。手術前に月経周期の特徴をつけ、出血のパターンを STRAW stage -4, -3, -2, -1 のいずれかに分類した。原始卵胞と NGF を調べるため、一側の卵巣のみを使用した。43 例の参加者には TVUS で AFC を測定し、AMH, FSH, inhibin B, E2 を測定した。
サンプルサイズ	N=63
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 組織学的卵巣年齢と STRAW staging system ② AMH, FSH, inhibin B, E2
結果	STRAW staging の段階により原始卵胞 ( $P < 0.0001$ ) と NGF ( $P < 0.0001$ ) は有意に差があった。In post hoc testing, 原始卵胞数の差は STRAW stage の各段階で有意であった。AMH, FSH, AFC は STRAW stages を通じて、AMH, FSH, AFC で有意に差があった。
結論	月経周期の特徴で定義される STRAW stages が進行と、卵巣の原始卵胞数は進行性にかつ有意に減少した。
コメント	貴重だがサンプルサイズが小さい
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

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)-⑩

文献タイトル	Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number
著者名	Hansen KR
雑誌名、年；巻：ページ	Fertil Steril 2011; 95(1): 170-175.
目的	卵巣予備力の臨床的マーカーと卵巣の原始卵胞数という真の卵巣予備力の相関をみる。
研究デザイン	Prospective investigation
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	26歳から52歳の良性婦人科疾患による卵巣摘出を受けた42人の女性、
サンプルサイズ	42人
介入	TVUSと採血を手術前の2週間以内に行い、卵巣摘出を行う。
主要評価項目（エンドポイント）	原始卵胞の数とAMH, AFC, FSH, inhibin B, AFC, ageの相関
結果	Primordial follicle数との相関は、AFC( $r=0.78$ ), AMH( $r=0.72$ ), FSH( $r=-0.32$ ), inhibin B( $r=0.40$ ), age( $r=-0.80$ )であった。年齢で補正すると有意な相関はAFC( $r=0.53$ ), AMH( $r=0.48$ )であった。
結論	年齢補正した後でも、AFCとAMHは原始卵胞数に相関した。
コメント	婦人科良性腫瘍患者を対象としているので選択バイアスがかかっている。サンプルサイズが小さい。貴重なデータ。
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

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)-②

文献タイトル	A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age
著者名	<u>Rosen MP</u> , <u>Johnstone E</u> , <u>McCulloch CE</u> , <u>Schuh-Huerta SM</u> , <u>Sternfeld B</u> , <u>Reijo-Pera RA</u> , <u>Cedars MI</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Fertil Steril</u> . 2012 Jan;97(1):238-43
目的	組織学的標本と卵巣年齢のマーカーで最も合うのは何か検討した。
研究デザイン	Cross-sectional study
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	25-45 歳
サンプルサイズ	n = 252
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	① 卵巣予備力と組織学的評価 ② AFC, AMH, inhibin B, FSH, E(2) と年齢との関係を power model を用いて評価した。Power model は以前報告した通り、組織学的な卵胞の消失を最も正確に表現できるモデルである。各マーカーを power model に当てはめ、30代から40代の変化率を組織学的パターンとの関係で比較した。R(2) を年齢との相関の程度として利用した。
結果	AMH と AFC が年齢とともに有意に継続的に低下を示した。1年あたりの平均減少率は AFC と AMH で、30歳でそれぞれ-0.57 と-1.09 であり、40歳で -1.33 と -3.06 であった。FSH, inhibin B, と E(2) は progressive rates of change. を示さなかった。AFC に対する R(2) は 27.3% で、AMH was 22.7%であった。
結論	AFC と AMH のみが、組織学的に観察されるパターンと相関するパターンを示した。AMH がより cost-effective だが、AFC の方が、卵巣年齢を測定するための若干ではあるが、より正確な方法である。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃

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)-④

文献タイトル	Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study
著者名	<u>van Rooij IA</u> , <u>Broekmans FJ</u> , <u>Scheffer GJ</u> , <u>Looman CW</u> , <u>Habbema JD</u> , <u>de Jong FH</u> , <u>Fauser BJ</u> , <u>Themmen AP</u> , <u>te Velde ER</u>
雑誌名、年；巻：ページ	<u>Fertil Steril</u> . 2005 Apr;83(4):979-87.
目的	どの卵巣予備力マーカーが卵巣機能の時間的変化を最もよく表すかを評価する。
研究デザイン	Prospective longitudinal study.
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	これまでの生涯で正常な生殖機能を示している81人の女性を縦断的に評価した。
サンプルサイズ	N=81
介入	平均4年間隔で2回評価された（T1とT2）。
主要評価項目（エンドポイント）	① 経時的変化 ② AFC, AMH, FSH, inhibin B, E2
結果	T1とT2の平均年齢はそれぞれ39.6と43.6歳であった。AFCは年齢と横断的には強く相関していたが、経時的には変化しなかった。AMH, FSHとinhibin Bは経時的に有意な変化を示したがE2はそうではなかった。AMHとAFCはT1においてもT2においても強く年齢と関連したが、FSHとinhibin Bは主に40歳以上の女性で変化した。T1で値が年齢の割に低い人がT2でも低く、高い人は高い（consistency）かを評価すると、AMHのconsistencyがもっともよく、次にAFCであった。FSHとinhibin Bは中程度のconsistencyで、E2には全くconsistencyがなかった。
結論	AMHが年齢に関連した生殖機能を表す最もよい指標である。
コメント	サンプルサイズが小さい
アブストラクト・フォーム作成者	原 鐵晃