

### 8.3 目標症例数設定の根拠

当該年齢における挙児希望を有する患者の割合を80%と見積もり、参加医療施設7施設による過去の40歳未満原発乳癌登録数から feasibility を考慮して250例と設定した。

### 8.4 解析集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

全適格例：「8.1 登録手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全適格例」とする。

## 9 データ収集の方法

### 9.1 データの提出

担当医師または臨床試験コーディネーター（CRC）は、本研究に登録された全ての症例を対象として研究完了まで、研究の進捗にあわせてデータの提出を行う。CRCが記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出時期を以下に示す。フォローアップ調査は各症例のフォローアップ調査期間を明示した施設毎の暗号化されたエクセルファイルを定期的に施設責任医にメールにて添付する。施設責任医は必要事項を追記し、アップロードしたファイルを事務局に返信する。

### 9.2 データマネジメント

研究事務局は別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また研究事務局は入力されたデータをもとにモニタリングのための資料を作成し、統計解析のための解析用データセットを作成する。

### 9.3 データの保管

本研究のデータは、研究期間終了後5年間保管する。

## 10 統計的事項

全ての統計解析は、統計解析計画書に従って実施する。統計解析は統計解析責任者のもと、研究事務局もしくは解析業者において実施する。新たな統計解析計画の必要性が生じた場合は、研究組織内で検討・承認されたうえで実施する。

主たる解析

- ①全適格例を対象とし、治療法・年齢別の月経回復状況、治療後の妊娠・出産の probability を算出する。
- ②全適格症例における治療開始前に胚・未受精卵・卵巣組織保存実施率を算出する。
- ③治療開始前に妊孕性対策を行ったか否かの意思決定要因について解析する。

④治療開始前に採卵を行った際の有害事象の発現件数・例数を Grade・因果関係・発現時期別等に集計する。

⑤治療後に妊娠・出産した群の再発率、治療開始前に胚・未受精卵・卵巣組織保存を行った群の再発率について算出する。

⑥治療開始前に胚・未受精卵・卵巣組織保存を行った群と行わなかった群での妊娠・出産率についてサブグループ解析を行う。

## 11 倫理的事項

### 11.1 試験の実施

本研究に関連するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正；文部科学省/厚生労働省）」を遵守して本研究を実施する。

### 11.2 説明と同意

全例において文書による同意を取得する。「参加者への説明文書および同意文書」を用いて本研究への同意説明をおこない、患者が試験の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による試験参加の同意を、記名捺印または署名された同意文書により取得する。

### 11.3 個人情報の保護

登録患者の氏名は参加施設から登録事務局へ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、被験者イニシャル、被験者識別コードを用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局のデータベースに登録されることはない。なお、本研究結果を公表の際には、患者の個人情報は一切公表されない。

### 11.4 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

### 11.5 倫理審査委員会の承認

#### 11.5.1 研究参加開始時の承認

本研究の参加に先立ち、施設責任医師は当該施設の倫理審査委員会において本研究への参加を承認されなければならない。施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合、施設長の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は施設で保管し、コピーは研究事務局で保管する。

#### 11.5.2 倫理審査委員会承認の年次更新

施設責任医師は、年1回以上、本試験の継続について各施設の倫理審査委員会の審査・承認を得なければならない。契約の年次更新の手続きについては、各施設の規定に従う。

## 12 研究の費用負担

本研究は日常診療下の観察研究であり、既承認の薬剤を使用し日常診療の範囲で行われる。従って、研究期間中の薬剤、検査を含む診療費はすべて本研究に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われる。

また、妊孕性対策として実施される生殖医療はすべて自費診療としておこなわれる。

なお、本研究参加に対する患者への謝礼等はない。

## 13 研究実施計画書の改訂

本研究中に試験実施計画書の変更の必要が生じた場合、研究代表者は速やかに研究実施計画書を変更し、変更内容とその理由を施設責任医師に文書により報告する。

研究実施計画書の重大な変更が行われる場合には、施設責任医師は当該医療機関の長に報告し、変更の了承を得るとともに、各医療施設の倫理審査委員会の承認を得る。

## 14 モニタリング

本研究が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、中央モニタリングが行われる。

## 15 臨床研究の終了と早期中止

### 15.1 試験の中止

本研究中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究代表者は、速やかに施設責任医師に試験の中止およびその理由を文書により報告する。

### 15.2 研究の終了

必要な場合、施設責任医師は当該医療機関の長に終了報告を提出する。

## 16 特記事項

### 16.1 利益相反

本研究の計画、実施、発表に関して可能性のある利益相反はない。利益相反とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人の間接的な関係を含む。

### 16.2 研究資金源

本研究は、研究費をもとに行われる(現在申請中)。

### 16.3 臨床試験のデータベース登録について

本研究は、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録し、情報を公開する。登録作業は、研究代表者および研究事務局が行う。UMIN TR URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

## 17 研究組織

### 17.1 研究組織

研究代表者

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

### 17.2 研究実施医療機関および試験責任医師

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 清水 千佳子

聖マリアンナ医科大学乳腺内分泌外科 津川 浩一郎

昭和大学乳腺外科 中村 清吾

国立病院機構九州がんセンター乳腺科 大野 真司

筑波大学附属病院乳腺甲状腺内分泌外科 坂東 裕子

聖路加国際病院ブレストセンター

虎の門病院乳腺内分泌外科 田村 宜子

### 17.3 研究事務局

渡邊 知映

昭和大学医学部乳腺外科内

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL : 03-3784-8996 FAX : 03-3784-8816

[chiew@med.showa-u.ac.jp](mailto:chiew@med.showa-u.ac.jp)

## 18 研究成果の帰属と結果の公表

研究結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

本研究結果の発表（学会発表および論文投稿）については、登録症例数など研究進捗への貢献度に応じて、共同研究者での合議の上、その分担を決定する。また発表の際には患者の秘密の保全に留意する。

## 19 参考文献

- 1) がんの統計編集委員会: がんの統計' 10
- 2) 日本癌治療学会 (2004) 悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解 [http://jsco.umin.ac.jp/outline/hozon\\_k.html](http://jsco.umin.ac.jp/outline/hozon_k.html)
- 3) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients J Clin Oncol. 31(13)2500-10,2013
- 4) Von Wolff, M., Montag, M., Dittrich, R., Denschlag, D., Nawroth, F., & Lawrenz, B. Fertility preservation in women-a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Archives of Gynecology and Obstetrics, 284(2) 427-35, 2011

## II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
久保晶子、清水千佳子、加藤友康	妊孕性低下	遠藤一司 (監修)	がん薬物療法の支持療法マニュアル～症状の見分け方から治療まで～	南江堂	東京	2013	196-202
清水千佳子	第5章 30. 本邦における乳がん患者に対する妊孕性温存の取り組み	鈴木直、竹原祐志 (編)	がん・生殖医療 妊孕性温存の診療	医歯薬出版株式会社	東京	2013	260-264
橋本周，鈴木直，河村和弘，杉下陽堂，森本義晴.	第3章 妊孕性温存療法の実実際 19. 卵巣組織凍結	鈴木直，竹原祐志 編集	がん・生殖医療 妊孕性温存の診療	医歯薬出版	東京	2013. 8. 10	166-175
菊地盤，香川則子，熊切順，桑山正成，高江正道，鈴木直，竹田省，	第3章 妊孕性温存療法の実実際 20. 卵巣組織移植	鈴木直，竹原祐志 編集	がん・生殖医療 妊孕性温存の診療	医歯薬出版	東京	2013. 8. 10	176-181

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木直	第5章 妊孕性 温存療法の試み ーガイドライン など 29. 海外 でのがん・生殖 医療の取組みと 日本がん・生殖 医療研究会の役 割	鈴木直, 竹 原祐志 編 集	がん・生殖医療 妊孕 性温存の診療	医歯薬出 版	東京	2013. 8. 10	250-259
高江正道, 西 島千絵, 吉岡 伸人, 杉下陽 堂, 洞下由 記, 石山めぐ み, 河村和 弘, 鈴木直.	第5章 妊孕性 温存療法の試み ーガイドライン など 32. ASCO2 013最新トピッ クスー妊孕性温 存に関する新ガ イドライン概要	鈴木直, 竹 原祐志 編 集	がん・生殖医療 妊孕 性温存の診療	医歯薬出 版	東京	2013. 8. 10	275-281
杉下陽堂, 鈴 木直	第Ⅲ章 乳癌薬 物療法の副作用 対策 妊孕性	木下貴之, 戸井雅和 編集	オンコロジークリ ニカルガイド 乳癌薬 物療法	南山堂	東京	2013. 1 1. 10	374-83
高江正道, 吉 岡伸人, 河村 和弘, 鈴木 直.	オンコファティ リテイ (がん・ 生殖医療) の将 来	鈴木秋悦 編集	今日の不妊診療	医歯薬出 版	東京	2013. 1 1. 15	296-302
拝野貴之, 杉 本公平, 岡本 愛光, 鈴木 直.	序章 ガイドラ インの現況 0 1. 妊孕性温存の ガイドラインー 卵巣組織凍結・ 移植の位置づけ	鈴木直 編 集	卵巣組織凍結・移植ー 新しい妊孕性温存療 法の実践	医歯薬出 版	東京	2013. 1 1. 20	2-4



著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
橋本周, 鈴木直, 森本義晴.	第1章 卵巣組織凍結 06. 卵巣組織の“超急速凍結法”	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. 1 1. 20	37-45
杉下陽堂, 橋本周, 星名真理子, 川越雄太, 吉岡伸人, 高江正道, 洞下由記, 五十嵐豪, 津田千春, 矢持隆行, 竹之下誠, 細井美彦, 河村和弘, 森本義晴, 鈴木直.	第1章 卵巣組織凍結 07. 卵巣組織のガラス化保存法: Cryo Support (Cryo Kit Type M)	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. 1 1. 20	46-59
高江正道, 鈴木直.	第4章 卵巣組織凍結の将来 16. IVG-IVM	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. 1 1. 20	130-138
洞下由記, 鈴木直.	がん患者の妊孕性温存の課題-がん・生殖医療の現状		最新がん薬物療法学 日本臨牀72巻増刊号2	株式会社日本臨牀社	大阪	2014. 2	687-692

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田村宜子、 <u>清水千佳子</u>	妊娠と乳癌薬物療法 現状と今後の展望 (解説/特集)	乳癌の診療	28(1)	53-61	2013
Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, Sagara Y, <u>Ohno S</u> , Tsuyuki S, Mase T, Teramukai S	Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: Results of the JMT0 BC08-01 phase II trial.	Oncology Reports	29(5)	1707-1713	2013
<u>Ohno S</u> , Kuroi K, and Toi M	An overview of the Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) activities.	Breast Cancer	20(4)	291-295	2013
Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y.	Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national	Breast Cancer	20(3)	230-240	2013
Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJ.	Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment.	Proc Natl Acad Sci USA	110(43)	17474-9	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto S, Suzuki N, Amo A, Yamochi T, Hosoi Y, Morimoto Y.	Good thermally-conducting material supports follicle morphologies of porcine ovaries cryopreserved with ultra-rapid vitrification.	Journal of Reproduction and Development	59	496-499	2013
吉岡伸人, 鈴木直	特集 生殖系列細胞の凍結 卵巣組織の凍結保存	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	20(2)	161-167	2013. 6.
杉下 陽堂, 鈴木直	子どもを望んでいる女性のがんと診断されたとき	Birth	2(4)	34-42	2013. 08.
鈴木直, 橋本周, 五十嵐豪, 高江正道, 洞下由記, 杉下陽堂, 竹之下誠, 細井美彦, 石塚文平, 森本義晴	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	16(2)	7-11	2013. 8.
杉下 陽堂, 鈴木直	若年女性がん患者に対する妊孕性温存治療のトピックス	臨床婦人科産科	67(9)	966-7	2013. 9.
星名真理子, 杉下陽堂, 鈴木直	若年女性がん患者における妊孕性温存に関するカウンセリング	産科と婦人科	80(11)	1452-58	2013. 11
吉岡伸人, 高江正道, 鈴木直	プロメテウス 婦人科がん最新医療 5. がん・生殖医療 (Oncofertility)	産婦人科の実際	62(12)	2084-2091	2013. 11.
吉岡伸人, 鈴木直	ARTにおける新技術 卵巣凍結	臨床婦人科産科	68(1)	42-48	2014. 1.
Bando H	Issues of concern in risk assessment, genetic counseling, and genetic testing of younger breast cancer patients in Japan	Breast Cancer	Epub ahead of print		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	Epub ahead of print		2014
Nagatsuma AK, Shimizu C, Takahashi F, Tsuda H, Saji S, Hojo T, Sugano K, Takeuchi M, Fujiwara Y.	Impact of recent parity on histopathological tumor features and breast cancer outcome in premenopausal Japanese women	Breast Cancer Res Treat	138(3)	941-950	2013
Kuroi K, Toi M, Ohno S, Nakamura S, Iwata H, Masuda N, Sato N, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F	Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer; a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG	Breast Cancer	-	e-pub doi:10.1007/s12282-013-0511-1	2013
Ohno S, Chow LW, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejahani E, Yoshida N, Toi M	Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy	Breast Cancer Res Treat	142 (1)	69-80	2013
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
中村吉昭、石田真弓、大野真司	内分泌療法	臨床と研究	90 (10)	49-53	2013

### III. 研究成果の刊行物・別刷

## がん患者の妊孕性温存の課題—がん・生殖医療の現状

A problem of fertility preservation of the cancer patient  
—Current situation of Oncofertility treatment

洞下由記 鈴木 直

**Key words** : がん・生殖医療, Oncofertility, 妊孕性温存, 卵巣組織凍結

### はじめに

#### —がん・生殖医療(Oncofertility treatment)の必要性と現状

近年, 若年がん患者の罹患率増加と診断治療成績の向上の結果として, がんを克服する患者が増加している. そのような中で, がんの生命予後だけでなく治療後のQOL(quality of life)についても大きな関心がよせられており, 特に生殖年齢患者に対する化学療法や放射線療法によって生じる妊孕性喪失は非常に大きな問題と認識されている.

2006年米国のWoodruffらは腫瘍学(oncology)と生殖医学(fertility)を合わせたOncofertility(がん・生殖医療)という概念を初めて提唱し, これまで顧みられることが少なかったがん治療における妊孕性消失の問題に注目した<sup>1)</sup>. また同年, 米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)はがん患者における妊孕性温存に関する世界初の指針を発表した<sup>2)</sup>. 著者らは2012年11月に我が国初のOncofertilityの団体として, 日本がん・生殖医療研究会(Japan Society for Fertility Preservation: JSFP)を設立し, 腫瘍医と生殖医が‘がん・生殖医療’に対する認識を深め, 精神的サポートも行うことができる医療システムの構築

を目指している.

#### 1 化学療法や放射線治療が妊孕性に与える影響について

性腺組織は化学療法や放射線療法の影響を非常に受けやすく, その影響は患者の年齢と抗がん薬の種類と投与量に依存している<sup>3)</sup>. 抗がん薬の中でも特にシクロホスファミドに代表されるアルキル化薬が最も性腺機能不全になるリスクが高く, 造血幹細胞移植や40歳以上の乳がん患者へのアルキル化薬の使用に関しては80%以上が卵巣機能不全になると考えられている<sup>4)</sup>. 一方放射線治療に関しては, 30歳の場合14.3Gy以上の照射でほぼ不可逆性の卵巣機能不全になるとされている.

2013年のASCOのGuideline Updateでは, 治療法別の卵巣機能不全リスクが報告されている<sup>5)</sup>. 治療プロトコールと対象疾患について, 女性における卵巣機能不全リスクを表1に, 男性における精巣機能不全のリスクを表2に示す.

#### 2 妊孕性温存の方法と選択

妊孕性温存治療は生殖医療の進歩に伴って大きく変容してきた. 1978年に世界初の体外受

Yuki Horage, Nao Suzuki: Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学

存技術の進歩によって性腺組織や配偶子を凍結保存しておいて治療後に融解移植することが可能である。

ASCO 2013 のガイドライン<sup>4)</sup>では妊孕能温存方法を標準的治療(standard)と臨床試験段階治療(experimental)に分類している<sup>4)</sup>。以下、それぞれの治療法に関して ASCO ガイドライン 2013 に基づいて説明する。

### 1) 胚(受精卵)凍結(カテゴリー: standard)

〈定義〉成熟卵を採取し精子と受精させて受精卵を体外で作成し凍結保存する。

〈必要期間〉月経開始後から約 2-4 週間。外来治療。

〈成功率〉妊娠率は初期胚で約 30%、胚盤胞で約 40% (年齢により異なる)。

〈費用〉1 周期あたり 12,400 ドル。凍結保存料 1 年 400 ドル。

〈考慮事項〉一般的に不妊治療として行われていて最も確立された技術。夫の精子が必要。

### 2) 卵子(未受精卵)凍結(カテゴリー: standard)

〈定義〉成熟卵を採取し受精させないで凍結保存する。

〈必要期間〉月経開始後から平均 2-4 週間。外来治療。

〈成功率〉1 回の移植あたりの妊娠率は 36-61%<sup>9)</sup>。卵子凍結保存に関しては胚移植あたりの生産率は悪くはないものの卵子あたりの生産率は非常に低い。2010 年の Noyes らの報告では移植あたりの妊娠率は 56.2% であるが、成熟卵子数あたりの生産率は 4.1% であった<sup>9)</sup>。

〈費用〉1 周期あたり 11,900 ドル。凍結保存料 1 年 300 ドル。

〈考慮事項〉配偶者がいなくても可能。将来の婚姻関係に柔軟に対応可能。卵廃棄に伴う倫理的問題が少ないが、妊娠率は胚凍結に劣る。

### 3) 精子凍結(カテゴリー: standard)

〈定義〉射出精子を洗浄濃縮し凍結保存する。

〈必要期間〉1-2 日。外来治療。

〈成功率〉がん克服患者における生殖補助医療を用いての妊娠率は 20-27%<sup>7)</sup>。

〈費用〉精液検査と凍結保存を含めて 1,000-1,500 ドル。凍結保存料 1 年 300 ドル。

〈考慮事項〉最も確立された技術。24-48 時間毎に施行可能。将来凍結精子を使用するときには人工授精や体外受精が必要。

### 4) 卵巢遮蔽や卵巢位置移動術(カテゴリー: standard)

〈定義〉放射線照射範囲外に卵巢位置を移動固定する。

〈必要期間〉外科的処置(通常は腹腔鏡)。

〈成功率〉79-100% の卵巢機能を温存可能<sup>8)</sup>。

〈費用〉不明。

〈考慮事項〉骨盤放射線治療からは卵巢機能を温存できるが、化学療法による影響は避けられない。

### 5) 卵巢組織凍結(カテゴリー: experimental)

〈定義〉卵巢を摘出して(全部または一部の組織)凍結保存する。後に凍結卵巢を融解して移植する。または移植せずに体外培養により卵子を得る(未確立技術)。

〈必要期間〉腹腔鏡下手術。1-4 日間。外来または入院。

〈成功率〉不明。ただし、世界で 28 人の生児獲得あり<sup>9)</sup>。

〈費用〉10,000 ドル。凍結保存料 1 年 300 ドル。

〈考慮事項〉卵巢転移の可能性が高い患者には施行不可能。小児女児にとっては唯一の妊孕性保存方法。施行できる施設が限られている。

### 6) 精巢組織凍結(カテゴリー: experimental)

〈定義〉精巢を生検にて摘出して凍結保存する。後に凍結精巢を融解して移植する。または移植せずに体外培養により精子を得る(未確立技術)。

〈必要期間〉外来手術。

〈成功率〉ヒトでの成功率の報告はない。

〈費用〉2,500 ドル。凍結保存料 1 年 300 ドル。

〈考慮事項〉小児男児にとっては唯一の妊孕性保存方法。施行できる施設が限られている。

### 7) 卵巣機能抑制方法(ホルモン療法)(カテゴリー: experimental)

〈定義〉 GnRH アナログを用いて卵巣機能を抑制する。

〈必要期間〉 がん治療の2-4週間前から行うのが理想的。

〈成功率〉 不明。相反する報告があり、最近の報告では効果は否定的<sup>10)</sup>。

〈費用〉 1カ月500ドル。

〈考慮事項〉 放射線療法からは卵巣機能を温存できない。

### 8) その他

ASCO2013ガイドラインでは、精子ドナー、卵子ドナー、胚ドナー、代理母、養子縁組が standard カテゴリーとして提唱されている。日本では精子ドナーと養子縁組のみ認められている。

#### \* 卵巣組織凍結について

卵巣組織凍結は技術的にまだ不完全な方法ではあるが、多くの原始卵胞を保存できる利点を有している。2004年にベルギーのDonnezらが、化学療法施行前に摘出し凍結保存した卵巣組織の自家移植によって世界で初めて生児獲得に成功して以降、本技術によって20人以上の生児が得られている<sup>11)</sup>。2013年のDolmansらのレビューでは、既に1,300人以上の患者が卵巣摘出術を受けていると報告されている<sup>12)</sup>。本法は小児においては唯一の妊孕性温存の可能性を有する方法であり、最近の卵巣組織凍結に関する報告の18%が14歳以下の小児となっている<sup>13)</sup>。近年、我が国においても各施設の倫理委員会(IRB)で承認され施行可能な施設が徐々に増えてきており、2013年8月の段階では著者が所属する施設を含む7施設において実施されている。卵巣組織凍結においては、凍結卵巣組織に微小残存病変(minimal residual disease: MRD)が存在した場合、再移植時がん細胞を再移植してしまう可能性が残る<sup>14)</sup>。MRDの検出のためには組織学的検索のみでは不十分であると考えられており、白血病では組織所見と免疫組織化学染

色でMRDを認めなかった症例の75%で染色体異常がPCR法にて検出されたとの報告もあることから、最近では白血病に関しては卵巣組織凍結保存が推奨されない傾向にある<sup>15)</sup>。将来、採取した卵巣組織から原始卵胞を採取し成熟卵まで体外培養する技術(*in vitro* growth: IVG)が確立されれば、卵巣の再移植手術をせずに妊娠が可能となり、その臨床応用が期待されている。組織凍結技術や卵胞体外培養技術は日々進歩しており、妊孕性温存方法の選択肢も今後ますます増え、更に変化することが予想される。

### 3) がん・生殖医療の将来

がん・生殖医療における治療は、同じ疾患であっても年齢や家族環境、がん治療内容や治療までに許された期間などによって、治療法の選択が異なるという特殊な治療である。がんと診断された患者は、同時に多数の問題の自己解決が求められ、短期間にいくつもの選択を余儀なくされる。患者にとって有益な充実したがん・生殖医療を実現するには、がん治療医と生殖医療医との連携が必須であり、患者に対して早く正確にわかりやすい説明が求められる。日本ががん・生殖医療研究会(JFSP)の目的は、'がん治療医と生殖医療医と患者の間に生じている妊孕性温存に関する情報のギャップをなくし、より安全かつ確実な方法で患者が妊孕性温存治療を選択することができる社会づくり'を目指すものである[<http://www.j-sfp.org/>]。我が国においても的確ながん・生殖医療が提供され実践されるためには、医療現場における腫瘍医と生殖医(産婦人科医)の協力のみならず、看護師や臨床心理士そして薬剤師などの協力、基礎研究と臨床研究との情報交換、社会的倫理的法的問題の対処、患者へのわかりやすい情報公開などが必要である。今後更に、妊孕性温存方法の選択基準を原疾患別に各種専門家とともに詳細に検討し、より明確にしていく必要がある。

VIII

特  
論



## 文献

- 1) Woodruff TK: The Oncofertility Consortium: addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 7: 466-475, 2010.
- 2) Lee SJ, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24: 2917-2929, 2006.
- 3) Wallace WH, et al: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 6: 209-218, 2005.
- 4) Loren AW, et al: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31(19): 2500-2510, 2013.
- 5) Pfeifer S, et al: Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 99: 37-43, 2013.
- 6) Noyes N, et al: Oocyte cryopreservation outcomes including pre-cryopreservation and post-thaw meiotic spindle evaluation following slow cooling and vitrification of human oocytes. *Fertil Steril* 94: 2078-2082, 2010.
- 7) van Casteren NJ, et al: Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 90: 2245-2250, 2008.
- 8) Wo JY, Viswanathan AN: Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 1304-1312, 2008.
- 9) Silber SJ: Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Mol Hum Reprod* 18: 59-67, 2011.
- 10) Bedaiwy MA, et al: Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 95: 906-914, 2010.
- 11) Hubinont C, et al: Livebirth after cryopreserved ovarian tissue transplantation. *Lancet* 380: 107-108, 2012.
- 12) Dolmans MM, et al: A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet* 3: 305-314, 2013.
- 13) Rosendahl M, et al: Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 22: 162-171, 2010.
- 14) Dolmans MM, et al: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 99: 1514-1522, 2013.
- 15) Ajala T, et al: Fertility preservation for cancer patient: a review. *Obstet Gynecol Int* 2010: 1-9, 2010.

## 特集 妊娠と乳癌

## 妊娠と乳癌薬物療法

## —現状と今後の展望—

田村 宜子\*1,2 清水 千佳子\*2

**Hope for Giving Birth Regardless of Anti-Cancer Treatment ; Breast Cancer During Pregnancy and Fertility Preservation for Cancer Patients : Tamura N\*1,2 and Shimizu C\*2** (\*<sup>1</sup>Surgical Oncology Division, Tokyo Medical and Dental University Hospital, \*<sup>2</sup>Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

Regardless of their cancer and treatment it's no wonder that young patients hope for giving birth now and in the future. Using multidisciplinary treatment pregnant women with early breast cancer have the possibility to cure their cancer without having an abortion and fetal malformation. On the other hand, there is no significant difference in survival whether patients become pregnant or not, patients in their reproductive age have a chance to preserve fertility after anti-cancer therapy using the help of assisted reproductive technology (ART). A Tight relationship between oncologists, obstetricians and ART experts would lead patients not to give up their dreams to become mothers just because of their cancer.

**Key words :** Pregnant, Fertility, Multidisciplinary Treatment

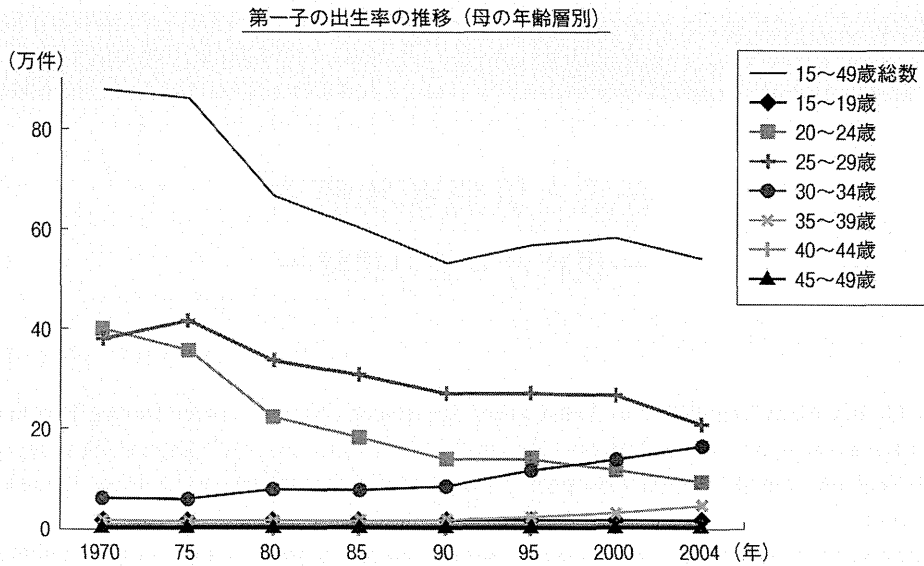
*Jpn J Breast Cancer* 28(1) : 53~60, 2013

## はじめに—現代女性のライフスタイルの変化により何が変わったのか—

近年社会進出やライフプランの多様化から現代女性のライフスタイルは変化している。未婚化・晩婚化と共に、本邦における産後の就労支援の未熟さから出産希望年齢は上昇していることが推察され、実際初産年齢は20代から30代・40代へシフトしている<sup>1~3)</sup>(図1)。出産を控えたり遅らせたりするような状況がある一方で、自然妊娠は年齢に比例し低下することから望んでも叶わない場合もあり、25~39歳の間で約3割が不妊について現在不安を抱えている、もしくは抱えた経験があると報告されている<sup>4)</sup>。実際に生殖補助医療(Assisted reproductive technology, ART)の受検や受療の経験は35~39歳でもっとも高く2割に至り、出産希望年齢の上昇に伴うARTの需要が高まっていると考えられている<sup>5)</sup>。一方で「乳癌の臨床」が発刊された1980年代に比して乳癌罹患率は近年増加し、若年層の罹患も全体同様に倍増している<sup>6)</sup>(図2)。出産年齢の高齢化と若年層の乳癌罹患の増加により、妊娠期乳癌が今後増加する可能性があり、また同様に若年層の乳癌罹患の増加とARTの発展により、生殖年齢で癌の薬物療法を行うことと妊娠の可能性を残すことのニーズが高まることが予想される<sup>7)</sup>。ここでは妊娠期の乳癌と乳癌罹患患者の妊娠の2つに分け、現状と今後の展望について述べることにする。

\*1 東京医科歯科大学 腫瘍外科

\*2 がん研究センター中央病院 乳腺腫瘍内科



(備考) 1. 厚生労働省「人口動態統計」により作成。ただし、2004年は概数。  
 2. 母の年齢層別の出生数のうち、出生順位（同じ母親がこれまでに生んだ出生子の総数について数えた順序）が第一子となる子の出生数。

図1 初産年齢の推移

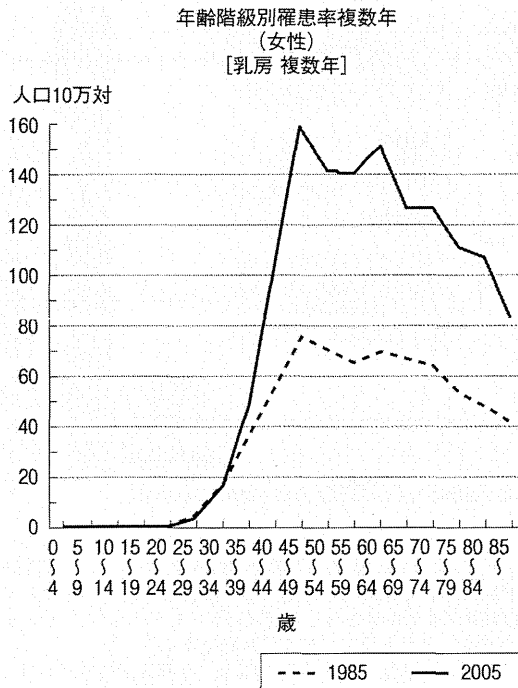
(国民生活白書「子育て世代の意識と生活」[http://www5.cao.go.jp/seikatsu/whitepaper/h17/01\\_honpen/index.html](http://www5.cao.go.jp/seikatsu/whitepaper/h17/01_honpen/index.html)より引用 (Accessed 2013-01-18))

## 1. 妊娠期の乳癌

妊娠期乳癌はまれであり、1万の出生に対し1.3人と報告されている<sup>8)</sup>。妊娠期の乳房は進行癌で発見されることが多く、またホルモンレセプター陰性・HER2陽性乳癌が多いと報告され予後が悪いと考えられていたが、臨床病理学的因子を調整すると非妊娠期乳癌と予後に差はないという報告も多い<sup>9~13)</sup>。遠隔転移のない妊娠期乳癌についてはNCCNガイドラインに記載されているが、局所進行・転移性乳癌に対しての報告は少なく、臨床病期・病理学的因子・妊娠週数・出産予定日の評価と共に患者の社会心理学的背景を理解し、多職種による支援やカウンセリングを用いて妊娠継続するかどうかも含め患者と共に方針を決定していくことが肝要である<sup>14)</sup>。

### 1) 妊娠期の化学療法

流産率の増加と胎児奇形の増加から妊娠初期での使用は避けることが一般的である。妊娠中期以降では影響は少なく比較的安全に行えると考えられており、CAF療法とAC療法がもっとも施行経験の報告が多いレジメンとなる。妊娠中に化学療法施行したときの出生時の先天異常は、その場合約1.3%と通常と変わらないと考えられている<sup>15~22)</sup>。前投薬として5-HT3受容体拮抗剤であるオンダンセトロン、ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるロラゼパム、デキサメタゾンは安全に使用可能である。化学療法施行中は妊娠週数に比して成長が遅れることもあることから可能な限り胎児モニタリングを行い出産予定日の検討をすることが重要である。また出産時の血液凝固系の合併症を避けるために35週以降または出産予定日の3週前には投薬は中止すべきであると考えられている<sup>14)</sup>。タキサン系抗癌剤の妊娠中の使用報告はまだ数少なく安全性が不明と考えられガイドラインでは推奨されていないが、安全に行えるという



資料：独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター  
Source：Center for Cancer Control and Information Services,  
National Cancer Center, Japan

図2 乳癌年齢階級別罹患率の推移 (1985年, 2005年)  
(独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター  
HP <http://ganjoho.jp/pro/statistics/gdball.html?21%2%1>より  
引用・改変 (Accessed 2013-01-18))

報告もある<sup>23-28)</sup>。トラスツマブも安全性の観点から出産後に使用すべきであると考えられており同様であるが<sup>29-31)</sup>、両者とも妊娠期の安全使用について議論の余地があると考えられている。

## 2) 妊娠期の集学的治療

全身麻酔は比較的安全であることから手術は可能であるが、流産・早産の可能性は念頭に置かなければならない。一方で妊娠中の放射線療法・内分泌療法は禁忌となる。これらのことから臨床病期と治療開始時の妊娠週数を検討し治療方針を決定することがもっとも重要となる。NCCNのガイドラインを時系列に重点を置き一部改変したものを示す(図3)。

### (1) 1st trimester (0~13週)

妊娠継続について慎重に検討したのち、継続の場合は化学療法が選択できない時期であることから外科的切除を行い、妊娠中期(13週以降)に入ってから化学療法を施行することが勧められている。外科的切除を考慮する場合、放射線療法の遅れがない場合は乳房切除術に代わり乳房部分切除も選択可能と考えられているが、妊娠初期の場合は放射線療法開始までに時間が開くことから部分切除は術式として推奨されていない。

### (2) 2nd trimester (14週~28週) および Early 3rd trimester (29週~34週)

臨床病期により手術先行か術前化学療法施行か2つの選択肢があるが、手術先行の場合、術後補助化学療法施行の際は途中で出産が入ることが多い。この場合出産予定の3週間または妊娠35週には投薬を