

201313051B

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24－25年度 総合研究報告書

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
- 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
- 資料 ⑤ 日本産科婦人科学会「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解（案）」についての意見

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・207

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・215

# 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」

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した研究を行い、指針案および患者用冊子の作成、データベース構築に関するパイロット研究の研究計画書を作成するとともに、若年乳癌患者における抗ミューラー管ホルモンの意義に関する臨床研究を行った。

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 ※研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日
渡邊 知映	昭和大学医学部 乳腺外科 ※研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日
田村 宜子	国家公務員虎ノ門病院乳腺・内分泌外科 ※研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

## 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 (図 1)。



図 1 Medline 検索による文献数の推移 (2014.3 月現在) (検索語: “fertility preservation (妊孕性保持)” AND “breast cancer (乳癌)”)

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。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支援ツールや、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。

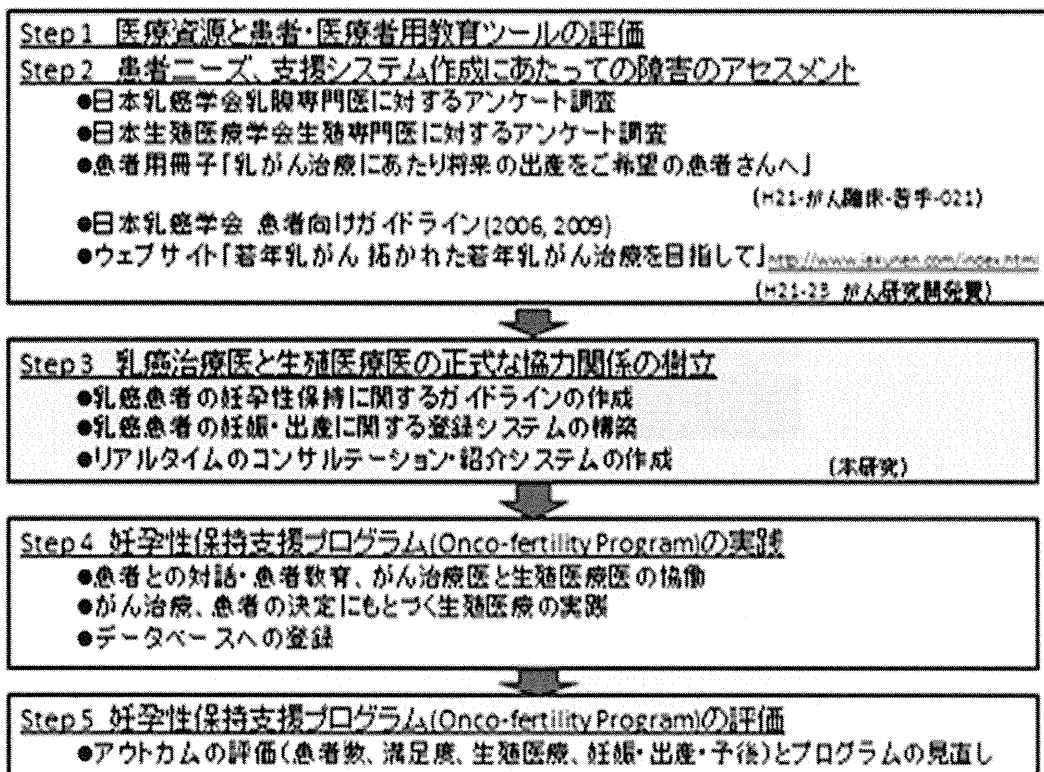
以上より、国内の現状は、ISFP の示す指針 (図 2) の、Step 1、2 が完了した段階であり、乳癌治療医と生殖医療医との連携システムの構築は緊喫の課題である。本研究では、同指針の Step 3 にあたる「乳癌治療医と生殖医療医の正式な協力関係の樹立」し、挙児希望を有する乳癌患者の意思決定と乳癌治療医と生殖医療医の円滑な協働の支援を実現するため、①乳癌患者の妊孕性保持に関する指針案の策定、②リアルタイムでのコンサルテーション・システムの確立、③若年乳癌患者のがん・生殖に関するアウトカムに関するデータベースの構築を目的とした研究を行い、指針案および患者用冊子の作成、データベース構築に関するパイロット研究の研究計画書を作成するとともに、若年乳癌患者における抗ミューラー管ホルモンの意義に関する臨床研究を行った。

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。

図 2 International Society of Fertility Preservation モデル

### 乳癌患者の妊孕性保持支援システムの構築(ISFPモデル)



## B. 研究方法

### ① 乳癌患者の妊孕性保持に関するガイドラインの作成

1. 海外の乳癌およびその他の悪性腫瘍患者の妊孕性保持ガイドラインの検討し、国内の一般女性に対する不妊治療に関する産婦人科・生殖医療関連学会のガイドライン、「医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存」(2003)をもとに、「若年性乳癌患者の妊孕性に関するガイドライン(仮)」の内容を検討した。

2. 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mokuガイドライン作成の目的は挙児希望を有する乳癌患者の意思決定支援のための医療者間の情報共有であり、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。

## ガイドライン案の作成

2012.9.5 4次公募意見書採択  
2012.10.31 第1回研究会議

作成目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 挙児希望を有する乳癌患者の意思決定支援</li> </ul>
対象・利用者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 対象とする患者群: 生殖年齢にある乳癌患者</li> <li>• 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</li> </ul>
作成主体	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 立案・調整: 第3次対がん研究班</li> </ul>
作成計画の立案	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 作成スケジュール/方法(MINDsガイドライン2007)</li> <li>• 執筆・レビュー: 各領域の専門家、主に日本がん・生殖医療研究会メンバー</li> </ul>
当該テーマの現状把握	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乳癌専門医を対象とした実態調査(Shimizu et al. Breast Cancer 2013)</li> <li>• 生殖医療専門医を対象とした実態調査(Shimizu et al. submitted)</li> </ul>
CQの作成	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 第3版 JGCO(2013.3.9確定)</li> <li>• 執筆責任者(2013.4月執筆依頼)</li> </ul>
CQ本文執筆	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 文庫執筆: アブストラクトフォーム作成/エビデンスレベル分類</li> <li>• 翻訳文: 執筆レベル案(2013.6.30 最終稿)</li> </ul>
ピアレビュー	<ul style="list-style-type: none"> <li>• チーム内(3-4人)レビュー</li> <li>• チーム外レビュー(2回)</li> </ul>
コンセンサス会議	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013.7.26 生殖チーム、コンセンサス会議</li> <li>• 2013.8.9 乳癌チーム、コンセンサス会議</li> <li>• 2013.9.3 研究会議 最終レベル最終決定</li> </ul>
法と倫理チーム コンセンサス会議	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013.7.26 乳癌患者の生殖医療 現場における問題</li> <li>• 2013.12.24 日本産科医学的遺伝子検査委員会による検査結果の採取・通知に関する見解形成について</li> </ul>

乳癌治療・生殖医療・生命倫理の各専門家1名、patient advocacy1名による外部評価を経て、  
2014年8月に公表予定

表 2

大項目	CQ		執筆担当 (領域)	コンセンサス会議・0903 座談会 後補案レベル
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？	乳癌	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？	乳癌	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？	乳癌	C1
	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、治療後の妊娠は勧められるか？ ①-1腫瘍因子（臨床病期、サブタイプ） ①-2生殖因子（①年齢、②凍結期間、③婚姻状況、④子宮摘出後、⑤配偶者が無精子症の場合）	乳癌	C1 ①C1②Committee Consensus③ Committee Consensus④A (Committee Consensus)⑤ Committee Consensus
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？	乳癌	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？	乳癌	C1
	9	乳がん患者の化学療法開始遅延は勧められるか？	乳癌	C2
	10	化学療法による卵巣機能低下を予防するためにGnRHアゴニストの使用は勧められるか？	生殖	C2
	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？	乳癌	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？	乳癌	C2
	15	HER2陽性の乳癌患者にtrastuzumabの投与は勧められるか？	乳癌	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？	乳癌	D
	16	trastuzumab終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳癌	D
18	妊娠前乳癌に対するがん治療は安全か？	乳癌	妊娠前期はD、中・後期は薬剤によって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		
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	31	卵巣機能の治療前評価にどのような検査が有用か？	生殖	age, 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卵の凍結保存は勧められるか？	生殖	C1 (IIは削除)
	20	将来の妊娠・出産を希望する乳癌患者に未受精卵の凍結保存は勧められるか？	生殖	C1；C1；C2
	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	C1
	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	C1
	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(+); C2, HR(-); C1
	24-1	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？	生殖	HR(+); C2, HR(-); C1
	24-2	乳癌患者の卵子獲得のため、GnRHアンタゴニストの使用は勧められるか？	生殖	HR(+); C2, HR(-); C1
	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	C1
	25	乳癌患者において排卵は勧められるか？	生殖	C1 (種族が疑われる場合はD)
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	27	乳癌患者が術後に妊娠を希望した場合、生殖医療受診前に再発スクリーニング目的の検査を行うことは勧められるか？	乳癌	C1
	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？	乳癌	視触診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？	乳癌	C1
	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？	乳癌	C1

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トにつき、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トについての文献検索、アブストラクト・フォー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 乳癌患者の生殖医療に関するリアルタイム・コンサルテーション・システムのモデル作成

リアルタイム・コンサルテーション・システムには、a. 情報提供・紹介ツール、b. 治療前の患者の卵巣機能評価、c. 乳癌治療医と生殖医療医のネットワーク形成などが含まれる。ネットワーク形成に関しては、特定非営利活動法人 日本がん・生殖医療研究会（設立代表者 鈴木直）が取り組みを始めており（[http://www.j-sfp.org/public\\_patient/map\\_breastcancer.html#clinic01](http://www.j-sfp.org/public_patient/map_breastcancer.html#clinic01)）、当研究班では、a. 情報提供・紹介ツールの作成および治療前の患者の卵巣機能評価に関する臨床研究を進めた。

### a. 患者用冊子の作成

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」班において作成した患者情報提供用小冊子「乳がん治療に際して将来の出産を御希望の患者さんへ」試作版の妥当性評価を行い、患者への妊孕性保持と医療者間のコミュニケーションを支援する情報提供ツールとして完成させ、日本がん・生殖医療研究会のホームページ上（[http://www.j-sfp.org/public\\_patient/map\\_breastcancer.html#clinic01](http://www.j-sfp.org/public_patient/map_breastcancer.html#clinic01)）に公開した。

### b. 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、治療開始前に卵巣予

備能を評価するとともに、受精卵、未受精卵もしくは卵巣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、卵巣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。

卵巣内には原始卵胞と、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。卵巣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いて、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、卵巣予備能の評価や卵巣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巣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。

### ③ 妊孕性保持を希望する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

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。

(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

て実施した。

乳癌患者の妊孕性に関する指針案においては、研究班内での議論のもと、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に、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

#### a. 国内外のガイドラインの検討

既存の海外のガイドラインとして、American Society of Clinical Oncology, International Society of Fertility Preservation, Fertiprotektのガイドラインを検討した。これらのガイドラインの生殖医療の観点からみた問題点として、加齢に伴う卵の数と質の低下や母体保護の観点からみた出産年齢が加味されていないこと、生殖補助医療において本来評価されるべきアウトカムである生児獲得率への言及がないこと、LHRHアナログによる卵巣保護に関する論文においてはエンドポイントとなっている月経回復率が卵巣予備能の代替指標として不適切であることが挙げられた。このようなガイドライン自体の内的妥当性に関する問題があるほか、提供卵子による体外受精、代理出産が認められておらず ([http://www.jsog.or.jp/about\\_us/view/html/kaikoku/H16\\_4.html](http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H16_4.html))、養子縁組も海外ほど一般的でない国内の状況を考えると、海外のガイド

ラインをそのまま利用することは困難であり、独自のガイドラインの作成が必要であると考えられた。

国内では、資料2のごとく、医学的介入による男性の造精機能の低下に対する精子保存の指針が示されている ([http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline\\_2003\\_01.html](http://www.jsrm.or.jp/guideline-statem/guideline_2003_01.html))。胚および卵子の凍結保存に関しては、日本産科婦人科学会より見解が示されている ([http://www.jsog.or.jp/ethic/hitohai\\_20100422.html](http://www.jsog.or.jp/ethic/hitohai_20100422.html)) が、悪性腫瘍の治療など医学的介入による女性の卵巣機能の低下を想定した具体的指針ではない。同学会の「体外受精・肺移植に関する見解」 ([http://www.jsog.or.jp/about\\_us/view/html/kaikoku/H18\\_4\\_taigaijusei.html](http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H18_4_taigaijusei.html)) では体外受精・胚移植は配偶者を有する女性を対象とすることが前提となっており、配偶者のいない女性に対する国内における例外的な取り組みとしてA-PART (The International Association of Private Assisted Reproductive Technology Clinics and Laboratories, 不妊・生殖補助医療国際学会) 日本支部が、「複数施設における血液疾患未婚女性患者における卵子採取、ならびに凍結保存の臨床研究」 ([http://www.apartonline.info/japan/pdf/apart\\_2012\\_0423\\_2.pdf](http://www.apartonline.info/japan/pdf/apart_2012_0423_2.pdf)) を、研究として実施している実態がある。

以上より、配偶子の取り扱いに関する基本的な考え方や、インフォームドコンセントにあたり癌治療医や生殖医療医が情報提供すべき内容に関しては、上述の国内の倫理規範に則ることが求められると考えるが、配偶者のいない乳癌患者への卵子保存に関する国内の基盤は脆弱であり、

現実に臨床現場で遭遇することの多い未婚女性の卵子保存に関しては、卵子保存技術は技術的にも未確立であると考えられ、規範の整備や、登録制度の確立を含む研究的基盤の整備を考慮する必要があると考えられた。また、乳癌患者の妊孕性保持という観点からは、多くは35歳を超える妊娠・出産となると考えられることから、生殖年齢の解釈に関しても一定のコンセンサスが必要と考えられた。

さらに、がん患者に対する妊孕性保持に関連した懸念事項として、以下に示すような問題点が挙げられた。

- ・ 予後不良と考えられる患者の挙児希望が、児の福祉という観点から、社会的に許容されるものであるか？
- ・ 有効性に関するエビデンスが確立している薬物療法の省略や中断が患者への潜在的な不利益をもたらす可能性があるが、癌治療医の医療上の責任は問われる可能性はないか？
- ・ がんの診断後短期間で意思決定が必要となる状況下で、患者に十分に情報を咀嚼し、自己決定できるのか？

#### b. ガイドライン案の作成

本研究において作成するガイドライン案は、①インフォームドコンセントにおける基本的な考え方、②必要な体制、③クリニカルクエスチョン、④倫理的・法的問題の4部構成とすることとした。

クリニカルクエスチョンについては、乳癌治療に関するクリニカルクエスチョン（生殖医療医の臨床的疑問）、生殖医療に関するクリニカルクエスチョン（乳癌治療医の臨床的疑問）に大別し、それぞれ乳癌治療

医と生殖医療医が執筆を担当することとした。

クリニカルクエスチョンに対する本文・エビデンスレベル・推奨レベルの記載に関しては、Minds診療ガイドライン選定部会による「診療ガイドライン作成の手引き」を参考に作成することとした。原案作成担当者は、各クリニカルクエスチョン文献検索を行い、アブストラクト・フォームを作成、エビデンスレベルと推奨レベルを付与する。さらにグループ内・グループ間のピアレビュー、癌治療医・生殖医療医別のコンセンサス会議、全体のコンセンサス会議を経て最終案とすることとした。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。

なお、ガイドラインの作成は、当研究班の班員に加え、日本がん・生殖医療研究会のメンバーに依頼することとした。

#### ② 乳癌患者の生殖医療に関するリアルタイム・コンサルテーション・システムのモデル作成

##### a. 患者用冊子の作成

平成 21-23 年度厚生労働科学研究補助金「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 への影響を踏まえた精神心理的ケアに関する研究」班で作成した試作版患者用小冊子（B6 版、全 16 頁）の医療者からみた有用性と内容の妥当性の評価するため、任意の乳腺外科医、腫瘍内科医、生殖医療医（計 39 名）に送付し（資料 7、8、9）、25 人より回答を得た。

## がん治療と妊娠

～がん治療後の将来を見据えて～

English




特定非営利活動法人  
日本がん・生殖医療研究会

がん治療と妊娠 トピックページ	一般・患者のみなさま	医師関係のみなさま	カウンセリングに関して	特定非営利活動法人 日本がん・生殖医療研究会(JSBCP) Japanese Society for Breast Cancer Prevention
--------------------	------------	-----------	-------------	---

トップ > 一般の方・患者のみなさま > 乳がんについて相談できる病院・クリニック

### 一般の方・患者のみなさま

乳がん治療に当たり  
将来の出産をご希望の  
患者さんへ



この冊子は、がんを患っても自分らしく生きていけるよう患者さんを支えていく「サバイバーシップ」支援への取り組みを考える過程で生まれました。乳がん治療後の出産を考えるにあたり検討の必要なポイントがまとまっています。この冊子が、各県の出産を希望されている皆さまに役立てていただければ幸いです。

ダウンロード

#### 一般・患者のみなさま

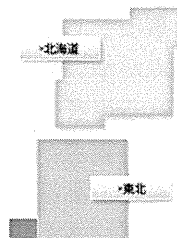
- 産婦人科
- 乳がん
- 血液腫瘍
- 精巣腫瘍
- その他
- 妊よう性温存とは?
- がん・膠原病治療と妊よう性の関係
- 妊よう性温存の診療

#### 「妊よう性温存」について相談できる最寄りの病院・クリニック

##### ■乳がんの専門医に相談できる病院・クリニック

がんの種類によって、妊よう性の温存の方法や可能性が異なります。詳細は左側のアイコンをクリックしてください。

- 産婦人科
- 乳がん
- 血液腫瘍
- 精巣腫瘍
- その他



約 80%がパンフレットは「自分の役に立つ」「患者の役に立つ」と回答したが、内容のわかりやすさについての「わかりやすい」48%、「ふつう」30%、「少しわかりづらい」22%、「わかりづらい」0%であった。回答者より得た指摘事項を踏まえ、改訂版を作成した患者用冊子最終版を資料3に示す。主な特徴は、冊子がエビデンスに関する一般的な情報提供にとどまらず、患者自身が情報を収集し検討すべき事項について整理したこと（「②あなたの場合を考えるために」）、乳癌治療医と生殖医療医がそれぞれより得たい事項を書き入れることができる欄（⑤あなたの乳がん治療担当医と生殖医療担当医の連絡ノート）を設けたことである。また、先行研究のアンケート調査により乳癌患者の生殖医療の受け入れの可否を公表することに同

意した生殖医療専門医のリストを掲載した。

本冊子はがん・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](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)。なお、同ホームページは平成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」班のウェブサイト

<http://www.jakunen.com/html/tokuchou/yogo.html>へのリンクを張っており、

妊孕性保持を希望する若年乳癌患者が若年乳癌の特徴や予後について学ぶ機会を提供している。

#### b. 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 10.0, 95% CI 0.9-251)、ホルモンレセプター陽性(陽性 vs. 陰性, 0.06, 3.0x10<sup>7</sup>, 1.1x10<sup>246</sup> -)、アンスト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, 3.3x10<sup>8</sup>, 3.4x10<sup>10</sup>-)が独立予測因子として抽出された。

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, 1.3-276)(2年目、0.07, 9, 0.8-227)、

Table 1. Patient's characteristics 53cases

		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
	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

Table 2. 医原性早発閉経の有無

		医原性早発閉経		p
		あり 4 cases	なし 40 cases	
年齢	≥34	4 (12)	30 (88)	0.6
	<33	0 (0)	10 (100)	
HR	陽性	4 (11)	33 (89)	1.0
	陰性	0 (0)	7 (100)	
HER2	陰性	2 (6)	31 (94)	0.3
	陽性	2 (18)	9 (88)	
タキサン系抗がん剤の追加	あり	4 (17)	19 (83)	0.1
	なし	0 (0)	21 (100)	
内分泌療法の追加	あり	3 (12)	23 (88)	0.6
	なし	1 (6)	17 (94)	
治療前AMH値	<2.43	3 (17)	15 (83)	0.3
	≥2.44	1 (4)	25 (96)	
AMHの回復	なし	0 (0)	14 (100)	0.5
	あり	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	3.3x10 <sup>8</sup>	3.4x10 <sup>10</sup> -
	なし		ref	
HR	陽性	0.06	3.0x10 <sup>7</sup>	1.1x10 <sup>246</sup> -
	陰性		ref	
治療前AMH値	<2.43	0.06	10.0	0.9-251
	≥2.44		ref	

Table 3. AMH回復の有無

		AMH回復		p
		あり 11cases (37%)	なし 19cases (63%)	
年齢	≥34	5 (24)	16 (76)	0.003
	<33	6 (67)	3 (33)	
HR	陽性	10 (38)	16 (62)	1.0
	陰性	1 (25)	3 (75)	
HER2	陰性	7 (30)	16 (70)	0.4
	陽性	4 (57)	3 (43)	
タキサン系 抗がん剤の追加	あり	5 (33)	10 (67)	0.7
	なし	6 (60)	9 (60)	
内分泌療法の追加	あり	8 (42)	11 (58)	0.5
	なし	3 (27)	8 (73)	
医原性早発閉経の有無	あり	11 (41)	16 (59)	0.3
	なし	0 (0)	3 (100)	
治療前AMH値	<2.43	1 (8)	12 (92)	0.007
	≥2.44	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	

年齢が若いこと (1年目、<34 vs. ≥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して抽出された。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。

③ 妊孕性保持を希望する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

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。

【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

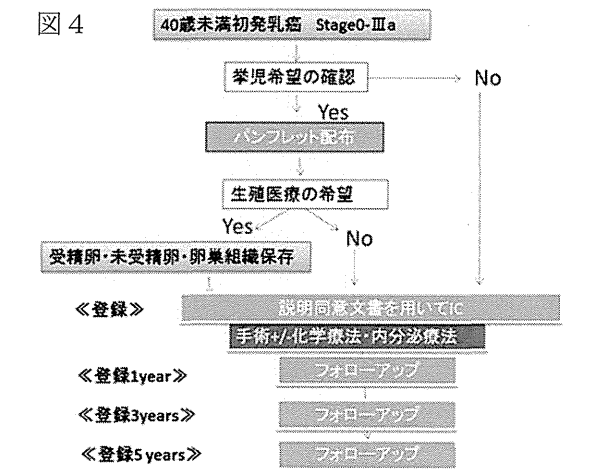
【研究デザイン】多施設共同、前向き、非介入、観察、コホート研究

【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、九州がんセ、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

図4



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冊子が活用されることにより、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。ガイドラインおよび冊子は今後定期的な改訂を予定している。

なお、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、臨床研究を推進する必要がある。未婚女性の卵子保存などに関する規範の整備や、登録制度の確立を含む研究的基盤を確立する必要があると考えられた。研究班では 2014 年 1 月 28 日付けで、日本産婦人科学会「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解(案)」に対し、研究班としての見解を示した(資料 5)。いずれにしても、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。

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. 日本抗加齢医学会総会, 横浜, 2013年6月

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. 日本乳癌学会総会, 浜松, 2013年6月

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。日本乳癌学会、  
浜松、2013年6月

加藤友康、田村宜子、清水千佳子、坂東裕子、溝田友里、山本精一郎、藤原康弘。  
乳癌患者の生殖医療に関する生殖医療専門  
医の意識調査。第27回日本女性医学学会  
学術総会、山形市 2012.10.14

加藤友康、清水千佳子、田村宜子、坂東裕子、溝田友里、山本精一郎、浅田義弘、藤原康弘。乳癌患者の生殖医療に関する生殖医療専門医の意識調査。第50回日本癌治療学会学術集会、横浜市 2012.10.26

加藤友康、田村宜子、清水千佳子、坂東裕子、溝田友里、山本精一郎、藤原康弘。乳癌患者の生殖医療の課題：生殖医療医に対するアンケート調査より。第57回日本生殖医療学会学術講演会・総会、長崎市 2012.11.9

田村宜子、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。第50回日本癌治療学会学術集会 横浜市 2012.2.

Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando Y, Asada Y, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Perception and needs of reproductive specialists toward fertility preservation of young breast cancer patients. 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio Texas(P2-11-02)

鈴木直

卵巣組織凍結を用いた妊孕性温存. 第13回横浜乳がんシンポジウム, 横浜市, 2012.10

鈴木直. 配偶子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結などの問題点抽出

第1回日本がん・生殖医療研究会, 川崎市, 2012.11

鈴木直. 研究会ならびに法人設立に関して, 第2回日本がん・生殖医療研究会, 東京, 2013.1

大野真司. 患者に向けガイドライン2012の改訂ポイント、第20回日本乳癌学会学術総会、熊本、2012.6

大野真司. 深き若年乳がん医療を考える、第10回日本乳癌学会九州地方会、長崎、2013.3

Ohno S, Young Women Breast Cancer -Translational Research and Clinics, The 38th Annual Meeting of the Korean Cancer Association, Seoul, 2012.6

Ohno S, What's New in Triple Negative, The 10th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, Seoul, 2012.6

Ohno S, Ovarian Function Suppression and Effect of Chemotherapy Induced Menorrhoea - Evidences and Guidelines, Korean Surgical International Symposium 2012, Seoul, 2012.12

### 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