は、現疾患の治癒後、婚姻中の夫の精子と顕微授精で胚とし、女性本人の子宮に戻すことになる。婚約中であれば、卵凍結か胚凍結か、両者の併用かは女性患者の自律的決定に委ねられるべきであろう。

卵巣組織凍結は、月経周期の時期と関係なく施行できることから、自然周期あるいは卵巣刺激の周期と併用することも可能である。組織凍結・移植による生児獲得の報告が認められるものの、未だ研究段階の技術であることから各施設の倫理委員会の審議の元施行されるべきである。

終わりに

乳がんのがん・生殖医療は、がん患者の将来の幸せに大きく寄与するが、その実践には様々な倫理的配慮が必要である。すべての対象となるがん患者がその恩恵を受けるには、がん医療に携わる医療スタッフの啓発とともに生殖補助医療スタッフとの協力体制が不可欠である。生殖補助医療の規則については日本産科婦人科学会の会告を、生殖補助医療の現状と生殖医療に関わる生命倫理に関しては,引用した文献や他の参考図書[vi][vii][viii]を参考にして頂きたい。

また、日本の現状では、乳がんの治療施設と生殖医療を提供する施設が異なることが多い。適切な情報提供、乳がん治療に影響を与えない速やかな生殖医療の実施、生殖細胞の安全な保管、生存の確認、将来的な利用を考慮すると１）コーディネートの体制、２）生殖医療を提供する施設の永続性、３）凍結した胚・卵の施設間の移動に配慮した制度の確立が必要であろう。

表１　妊孕性温存に際して考慮すべき生殖に係わる男女差

	男性	女性
生殖期間	比較的長い	３５歳以降低下して４２歳以降の妊娠はまれになる
生殖腺	精粗細胞の増殖あり	卵祖細胞の増殖は胎生期に終了
生殖細胞	精液中に多数 成熟精子は減数分裂が終了している	自然では一周期で１個の卵子 排卵時減数分裂途中

生殖細胞の採取	マスターベーション	外科的処置（採卵、腹腔鏡）
生殖細胞の利用	胚として子宮に （ないし人工授精）	胚、組織として女性の身体に
生殖細胞の使用開始	がん治療中にも可能	がん治療終了後（原則としてがんの根治が見込める状況にあること）
民法上の子の扱い	婚姻中妻の出産した子は実子	出産の事実で実子

表２　日本産科婦人科学会による生殖医療に関する会告

1. 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解　2010年4月
2. **体外受精・胚移植に関する見解　2006年4月**
3. **顕微授精に関する見解　2006年4月**
4. **ヒト胚および卵の凍結保存と移植に関する見解　2010年4月**
5. 精子の凍結保存に関する見解　2007年4月
6. 非配偶者間人工授精に関する見解　2006年4月
7. ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解　2013年6月
8. 死亡した胎児・新生児の臓器等を研究に用いることの是非や許容範囲についての見解　1987年1月
9. **出世前に行われる遺伝的検査および診断に関する見解　2013年6月**
10. 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解　2008年4月
11. ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解　1998年10月
12. **着床前診断に関する見解　2010年6月**
13. 代理懐妊に関する見解　2003年4月
14. 胚提供による生殖補助医療に関する見解　2004年4月

見解中の太字は改訂されたものを表す

表３　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に関する日本不妊症学会の見解（２００３年９月）

1. 悪性腫瘍の治療などによって造精機能の低下を来たす可能性のある場合には、精子を凍結保存することができる。

2. 希望者が成人の場合には本人の同意に基づいて、また未成年の場合には本人および親権者の同意を得て、凍結保存を実施することができる。
3. 実施にあたっては、以下の事項について口頭および文章にて十分に説明し、インフォームドコンセント（IC）を得ること。　注釈）
4. 凍結精子は本人から廃棄の意志が表明されるか、あるいは本人が死亡した場合、直ちに廃棄する。廃棄する凍結精子は研究目的に使用しない。
5. 本人および親権者は、凍結精子を第３者に提供することはできない。

注釈

ICは患者治療に係わる医師（主治医　泌尿器科医または産婦人科医）が以下の諸点について説明する。①罹患疾患の治療と造精機能の低下との関連、②罹患疾患の治癒率、③精子凍結保存の方法ならびに成績、④凍結保存精子の保存期間と廃棄、⑤凍結した精子を用いた生殖医療に関して予想される成績と副作用、⑥費用、その他

引用文献

i　森　崇英　生殖・発生の医学と倫理：p116　京都大学学術出版会　2010年
ii　鈴木　直、吉岡　伸人、杉下　陽堂　がん。生殖医療の実践に基づいた化学療法後の妊孕性温存の可能性について：がんと化学療法 39(2):151-157, 2012
iii 吉村　泰典　生殖医療の未来学　生まれてくる子のために　p89 診断と治療社　2010年
iv 吉村　泰典　生殖補助医療と法　わが国の生殖補助医療の現況とその規制 p145　学術会議叢書１９　財団法人　日本学術協力財団

v 日本産科婦人科学会倫理委員会　「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）2013年12月9日
vi 日本生殖医学会　生殖医療ガイドブック　金原出版　2010年
vii 神里　彩子、成澤　光　生殖補助医療　生命倫理と法–基本資料集３　信山社 2008年
viii 甲斐　克典　生殖医療と刑法　医事刑法研究第４巻　成分堂　2010年

【生殖医療用語集】

- 妊孕性

  卵巣や子宮などの臓器特異的ではなく、ある女性の妊娠しやすさ、妊娠できる可能性を表す

- 卵巣予備能

  原始卵胞を成熟させ、排卵するといった卵巣の機能を表す。残存する卵胞の数や質を反映すると考えられ、妊孕性とは区別してつかわれる。卵巣予備能は原始卵胞（primordial follicle)の数と質を意味し、厳密には卵巣を摘出し卵巣内 NGF（non-growing follicles）数を計測する必要があり、それを正確に評価する臨床検査はない。しかし、原始卵胞数は発育卵胞数に反映されるので、発育卵胞(growing follicle)数を示す指標である AMH, Inhibin B, FSH, LH, E2，AFC(antral follicle count）などが卵巣予備能の量的側面として用いられる。

- AFC (antral follicle count)

  経腟超音波断層法を用いて計測した、卵巣の最大断面にある 2-10mm の胞状卵胞の数。通常は卵胞期初期に計測する。

- NGF（non-growing follicles）

  発育卵胞に対応する言葉で、発育を開始していない卵胞である原始卵胞および一次卵胞を意味する。

- 挙児

  妊娠・出産により生児を得る事。挙児希望とは妊娠出産を希望すること

- 原始卵胞: primordial follicle

  生まれつき卵巣に存在する卵胞であり、胎内で 500 万～700 万存在し、出生時約 200 万になると報告されている。通常休眠状態にあり、月経周期毎に一部が選択され活性化して発育を開始し、一次卵胞・二次卵胞などの未成熟卵胞を経て成熟卵胞に発達し排卵される。

- 成熟卵胞: mature (Grafian) follicle

  原始卵胞から約 6 ヶ月をかけて発育し、排卵に至るまでの卵胞のこと。グラーフ卵胞と呼ばれている。成熟卵胞内の成熟卵子は、第 1 減数分裂を完了し、極体を放出している。

- 配偶子: gamate
  一般的に、精子・卵子を指す。

- 胚
  精子・卵子が受精したもの。受精卵。

- HRT: hormone replacement therapy
  ホルモン補充療法。閉経期の女性にエストロゲン・プロゲスチンを補充して更年期障害の緩和や骨粗鬆症を治療する目的で行われる。

- 生殖補助医療（ART）Assisted reproductive technology
  自然妊娠が困難な場合に、卵巣刺激や体外受精・胚移植などの医療技術を用いて妊娠出産を支援する医療

- 体外受精・胚移植 IVF-ET
  卵子と精子を体外に取り出して受精させ(IVF)、受精卵（胚）を子宮腔に移植する(ET)一連の操作をさす。通常は卵子をたくさん採取するため調節卵巣刺激(COS)を行なう。

- 自然周期採卵、自然周期 IVF
  排卵誘発を行わず、自然周期に合わせて採卵する方法

- 調節卵巣刺激: COS　controlled ovarian stimulation
  体外受精を行う目的で、採卵するために卵胞の発育を見ながら排卵誘発剤を計画的に使用する方法。主に GnRH アナログを使用し排卵しないようコントロールして行う。卵巣刺激法にはロング法、ショート法、アンタゴニスト法などがある

- 排卵誘発
  注射や内服薬を用いて排卵を促すこと。注射剤には FSH 製剤、HMG 製剤、HCG 製剤、内服薬にはクロミフェン、シクロフェニルなどがある

  - ✓ GnRH 【性腺刺激放出ホルモン】
    LH と FSH を分泌させるために脳の視床下部から出るホルモン。

  - ✓ GnRH アナログ
    体外受精での調節卵巣刺激に用いる。GnRH アゴニスト（スプレキュア®、ブセレキュア®など）と GnRH アンタゴニスト（セトロタイド®、ガニレスト®など）の

2 種類がある。GnRH アゴニストは作動薬として主に点鼻薬として投与し、投与はじめは多量の下垂体ホルモン（LH FSH）を放出させる（フレアーアップ現象）が、長期使用すると下垂体ホルモンの分泌が抑えられ、排卵を抑制する（ダウンレギュレーション）。子宮内膜症の治療にも使用する。GnRH アンタゴニストは拮抗薬で注射薬として投与し、即効的に下垂体ホルモンの分泌を抑えることで排卵を抑制する。アンタゴニスト法ではフレアーアップ現象を利用し、採卵前の HCG の代用とすることにより、OHSS 症状の重症化を防ぐのに有効である

- ✓ FSH【卵胞刺激ホルモン】
  脳下垂体から分泌され卵胞の成長を促す。女性では排卵障害や卵巣の反応性の検査、男性では精巣機能障害のホルモン検査として活用されている。

- ✓ FSH 製剤【卵胞を発育させるためのホルモンのうち FSH を含有する注射剤】
  尿由来製剤と遺伝子組み換えによるリコンビナント製剤がある。

- ✓ HCG 製剤
  卵胞を成熟させ排卵を促すためのホルモンの注射剤として使用する。HCG はヒト絨毛性性腺刺激ホルモンである。本来排卵するためには LH が分泌されるが、HCG は LH と構造が似ているので代わりをさせている。

- ✓ HMG 製剤　【卵胞を発育させるためのホルモンの注射剤】
  閉経後女性の尿から精製され、FSH と LH が入っている。

- ✓ LH【黄体化（黄体形成）ホルモン】
  排卵をうながし、卵胞を黄体へ変化させる。

- ✓ LH-RH テスト
  GnRH を注射する前後に採血し、LH や FSH の変化から排卵障害の部位や下垂体の反応を予測する方法。

➢ OHSS: ovarian hyper stimulation syndrome

卵巣過剰刺激症候群。排卵誘発剤の使用により起こる副作用であり、多数の卵胞が成熟することにより卵巣腫大や腹水貯留、乏尿、胸水、まれに血栓症などが起こる。

➢ M 期、GV 期

；卵子の成熟サイクルのひとつである。

- ✓ GV(germinal vesicle)期；第一減数分裂前期。LH サージにより成熟が開始する

- ✓ MI(Metaphase　I)期；第一減数分裂中期。卵子は未成熟卵である
- ✓ MII(Metaphase II)期；第二減数分裂中期。卵子は成熟卵となり受精可能となる

➢ IVF：in vitro fertilization

；体外受精。成熟卵と精子を一緒培養にして精子の力で受精する方法。

➢ ICSI: intracytoplasmic sperm injection

；顕微授精。IVF では受精が難しい場合、顕微鏡下に卵子の細胞質内に精子を注入すること。

➢ IVM: in vitro maturation

；体外成熟培養。通常は成熟卵に対して体外受精や顕微授精はおこなわれるが、未受精卵のままでは成功し難いため、培養液中で成熟させる方法。

➢ 胚凍結保存（受精卵凍結保存）

；卵子と精子を体外受精させできた胚（受精卵）を凍結し保存すること。

➢ 余剰胚

；体外受精を行ったとき母体に戻されなかった胚（受精卵）であり、凍結保存されることが多い。

➢ 卵子凍結保存

；将来精子と受精させるために、卵巣から採取した卵子を受精させない状態で凍結保存すること。

➢ 卵巣組織凍結保存

；生殖補助医療もしくは自然妊娠のために、卵巣組織を手術により一部切除し凍結保存しておくこと。

➢ 緩慢凍結法

；受精卵・未受精卵を凍結する方法のひとつで、1℃/分以下のゆっくりした速度で凍結する方法。

➢ ガラス化凍結法

；受精卵・未受精卵を凍結する方法のひとつで、10,000℃/分以上で急速に凍結する方法。近年、卵巣組織凍結にも応用されている。

- 早発卵巣不全 premature ovarian failure
  ；日本女性の平均閉経年齢は約 50 歳であるが、40 歳未満で卵巣機能が低下し無月経になった状態を指す。染色体異常、自己免疫異常、医原性、環境因子などの影響が考えられる。40 歳未満で卵胞が枯渇し自然閉経を迎えた状態を早発閉経と、卵胞がまだ存在するにも関わらず下垂体のコナドトロピンへの反応性が低下し無排卵・無月経を呈するゴナドトロピン抵抗性卵巣症候群の両者を含む。一般に高ゴナドトロピン血症、40 歳未満の続発性無月経を示す。

- 医原性卵巣機能不全
  ；化学療法や骨盤への放射線照射などにより、卵巣機能が低下すること。女性ホルモンの低下による更年期症状や早期閉経、不妊が考えられる

- 抗ミューラー管ホルモン、アンチミュラリアンホルモン （AMH)
  ；卵巣で前胞状卵胞と小胞状卵胞から分泌され、原始卵胞からの一次卵胞への発育を調整している。原始卵胞から発育する卵胞の数を反映しているため、卵巣予備能の指標と考えられている

- 代理懐胎
  ；代理母（traditional surrogacy）と借り腹（gestational surrogacy）に分けられる。夫婦の受精卵を母体の子宮に戻すのではなく、他人の子宮に戻し代理出産することを借り腹、夫の精子と代理母の卵子の人工受精ののちに代理出産することを代理母という。

- CIA, CRA: chemotherapy induced amenorrhea, chemotherapy related amenorrhea
  化学療法随伴性無月経
  ；閉経前女性が、化学療法後に無月経になること。閉経期間については報告により定義が異なるため留意する必要がある。一時的無月経と恒久的無月経がある。

- FertiPROTEKT　　http://www.fertiprotekt.de/
  ；ドイツ語を母国語とするドイツ・スイス・オーストリアにある 70 以上の病院によって組織されたがん・生殖医療ネットワーク。化学療法や骨盤への放射線照射により将来の妊娠が困難になることが予測される患者に対し、がん治療による卵巣機能低下の可能性妊孕性温存の具体的な方法などに関する情報を提供し、卵子・卵巣凍結保存などの妊孕性温存療法を実施することを目的としている。

- HFEA　　　　　　http://www.hfea.gov.uk/

  ：Human Fertilization and Embryology Authority　ヒト受精・胚研究認可庁

  ;イギリスにおける生殖医療に関する公共機関であり、下記の様な役割を担っている。①生殖補助医療、配偶子提供、配偶子と胚の保存、ヒト胚の研究に関し、認可と規制を行う、②患者、政府、医療従事者、国民に対し、HFEA が規制している内容についての情報を提供する、③患者やドナー、治療で生まれた子供の登録を行う、など。

【乳腺関連用語集】

- 臨床病期（Stage）

  身体所見・画像所見などで評価される腫瘍径(T; tumor)・リンパ節転移状況(N; lymph node)・遠隔転移状況(M; Metastasis)により 0 期からⅣ期までに決定される。臨床病期と後述する病理学的因子により治療方針が決定される。

- 高濃度乳腺

  マンモグラフィ所見で用いられる用語である。マンモグラフィでは組織の X 線吸収の差から脂肪組織は低濃度（黒化度が高い／黒）、乳腺組織は高濃度（黒化度が低い／白）に描出される。乳がんの大部分は通常の乳腺組織と比較し等濃度または高濃度である。マンモグラフィ読影では乳房内の乳腺実質の量と脂肪の混在する程度に関する評価として、乳房を"脂肪性""乳腺散在""不均一高濃度""高濃度"に分類する。"高濃度乳腺"の場合は乳腺実質ないに脂肪の混在が少なく、乳がんなどの病変検出率は低い。近年高濃度乳腺であることが乳癌の危険因子となるという報告もある。

- サバイバーシップ

  サバイバーとはがん罹患者のことであり、サバイバーシップとはがんの診断や治療中だけでなく、がんを乗り越えたあとの人生すべてに渡り、本人および家族や介護者・友人らが肉体的・精神的・経済的に充実した生活を送ろうとする意思・信念を示す。In cancer, survivorship focuses on the health and life of a person with cancer post treatment until the end of life. It covers the physical, psychosocial, and economic issues of cancer, beyond the diagnosis and treatment phases. Survivorship includes issues related to the ability to get health care and follow-up treatment, late effects of treatment, second cancers, and quality of life. Family members, friends, and caregivers are also considered part of the survivorship experience. (http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=445089)

- 若年性乳がん

  若年で発症する乳がんで、はっきりした定義はないが一般的に 35 歳未満または 40 歳未満とされることが多い。004~2009 年の日本乳癌学会がん登録のデータでは 35 歳未満の乳がん患者は全体の 2.7%であった。35 歳以上の症例と比較し乳癌家族歴が多いこと、また発見契機として自己発見が多いことが報告されている。また Stage0, I 期が比較的少ないこと、またホルモン受容体陰性例、HER2 レセプター陽性例、トリプルネガティブ症例が多く、35 歳以上の症例と比較し予後が不良な表現型をとることが多いことが報告されている。

- DCIS　;Ductal carcinoma in situ,

  非浸潤性乳管癌は乳がんの約 10-20%を占める病理組織型であり、基本的に乳管内あるいは小葉内に限局し、間質への浸潤が見られないものをいう。原則的に転移・再発を来さない。近年乳がん検診や画像診断能の向上からその発見頻度は増加している。Noninvasive ductal carcinoma (NIDC)と同義語である。非浸潤癌には他に LCIS; lobular carcinoma in situ がある。

- IDC ; invasive ductal carcinoma

  浸潤性乳管癌は乳癌の約 70-80%を占める組織型であり、形態学的に乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌に分類されるが、治療法は変わらない。

- ILC; invasive lobular carcinoma

  浸潤性小葉癌は乳癌の約 5%を占める特殊型のひとつである。発症頻度に人種差が報告されている。予後は通常型の浸潤性乳管癌と同等と考えられており、治療方針も同様である。浸潤性乳管がんに比較して同時多発乳がん、両側発症が多い、転移形式として消化管転移、腹膜播種性転移、卵巣転移などが多いことが報告されている。

- ホルモン受容体（HR; hormone receptor）

  エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体を併せてホルモン受容体と呼ぶ。乳腺の発達や乳癌の発生・増殖には、卵巣から分泌されるエストロゲン・プロゲステロンが重要である。エストロゲンはエストロゲン受容体に結合し、DNA の転写制御、核外におけるシグナル伝達の活性化に関与する。乳がん細胞の核にエストロゲン受容体もしくはプロゲステロン受容体の発現が免疫染色で認められる場合“ホルモン受容体陽性乳癌”とよぶ。ホルモン受容体陽性乳癌細胞では、エストロゲン依存性がん細胞の増殖機構が働いていると考えられており、エストロゲン受容体機能抑制もしくはエストロゲン産生抑制など内分泌療法による治療効果が期待できる。プロゲステロン受容体の発現はエストロゲンの下流シグナルとして調節されることから、プロゲステロン受容体発現は、腫瘍のエストロゲン依存性を反映すると考えられているが、近年プロゲステロン受容体がエストロゲン受容体の発現を制御するという報告も認められる

- HER2 ; human epidermal growth factor receptor 2

  細胞表面にある受容体型チロシンキナーゼであり、HER2 タンパクをコードする遺伝子は 17 番染色体に存在する。HER2 タンパクは正常細胞において細胞の増殖、分化などの調節に関与しているが、HER2 遺伝子はがん遺伝子であり、乳がんをはじめ胃がん・卵巣がんなどで過剰発現や遺伝子増幅が確認されている。HER2 遺伝子過剰増幅あるいは HER2 タンパクの過剰発現が認められる乳がんは“HER2 陽性乳癌”とよば

れ、HER2 タンパクを標的とした分子標的療法(抗 HER2 治療)の治療対象となる。抗 HER2 治療の開発は近年めざましくトラスツマブ、ラパチニブ、ペルスツマブ、T-DM1 などがすでに承認されている。

- Ki-67

細胞周期関連核タンパクであり、細胞周期の G0 期以外にある細胞で発現する。Ki67 の発現率は細胞増殖活性と相関すると考えられる。ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳がんは全乳がんの約 60-70%を占めると考えられる、そのうち Ki67 発現頻度が低く増殖活性が低いと考えられる群を'Luminal A like'、対して Ki67 発現頻度が高い群を'Luminal B like 'と分類している。カットオフ値は明確に定まっていないが、手術可能乳癌に対する国際コンセンサス会議（St Gallen Consensus meeting）では、15%としている。Luminal B like 型は Luminal A like 型に比べ、予後不良であり、化学療法の適応が検討される。

- サブタイプ

近年の網羅的 mRNA 解析による遺伝子発現プロファイルにより、乳癌はいくつかのサブタイプに分類されることが明らかになってきた。遺伝発現によるサブタイプ分類は乳がんの予後、薬物治療に対する治療効果予測に有用であり、またホルモン受容体・HER2 受容体・Ki67 などの病理学的なバイオマーカーの発現解析とある程度相同性がある。実地臨床では網羅的 mRNA 解析を実施することは容易ではないため、病理学的な評価を用いて、4 つのサブタイプに分類し、予後予測や薬物療法選択の根拠としている。

'luminal A like type'; ホルモン受容体陽性・HER2 受容体陰性・Ki67 低値
薬物治療としては内分泌療法単独が選択されることが多い。

'luminal B like type'; ホルモン受容体陽性・HER2 受容体陰性・Ki67 高値、
もしくはホルモン受容体陽性・HER2 受容体陽性
薬物治療としては内分泌療法に加え化学療法が選択される。
HER2 陽性には抗 HER2 治療が加えられる。

'HER2 positive type'; ホルモン受容体陰性・HER2 受容体陽性
薬物治療として化学療法＋抗 HER2 治療が選択される

'Triple negative type';ホルモン受容体陰性・HER2 受容体陰性
薬物治療として化学療法単独が選択される。

- Oncotype DX®

ホルモン受容体陽性乳癌において、21 遺伝子の発現を検討する検査であり、米国で開発された。各遺伝子発現量を変数としたアルゴリズムにより算出される再発スコア（Recurrence Score）は、術後ホルモン療法をうけているホルモン受容体陽性乳癌患者の予後と相関することが示されている。再発スコアは化学療法の感受性とも関連し、効果予測に用いられることもある。本邦では健康保険が適応されないが、一部施設で自費診療として実施されている。

- 術後薬物療法　adjuvant systemic therapy

早期乳がんに対し術前術後に行われる再発リスク低減目的での薬物治療を指す。転移再発に対して行われる薬物治療と区別するため補助薬物療法と呼ばれることもある。化学療法・内分泌療法・分子標的療法が含まれ、再発リスクや治療感受性の評価に基づいて推奨される。

- 内分泌療法

ホルモン受容体陽性乳癌に対し、エストロゲン機能抑制もしくはエストロゲン産生抑制することにより増殖を抑制する治療法。閉経前と閉経後でエストロゲン産生の機序が異なることから標準治療が異なり、閉経前ではタモキシフェン、閉経後ではアロマターゼ阻害剤が第一選択となる。

  - ✓ 選択的エストロゲン受容体モジュレーター：タモキシフェン、トレミフェン（ノルバテックス®、タスオミン®、フェアストン®）

    乳癌細胞などにあるエストロゲン受容体にエストロゲンと競合的に結合することにより抗腫瘍効果を示す。タモキシフェンは CYP2D6, CYP3A4 により代謝されエンドキシフェンに変換され作用することから、これらに遺伝子多型があった場合タモキシフェンの治療効果が異なることが示唆されているが、実臨床で用いるには至っておらずまだ研究段階である。

  - ✓ アロマターゼ阻害剤（アリミデックス®、フェマーラ®、アロマシン®）

    閉経後では副腎や卵巣から産生されるアンドロゲンが脂肪細胞や乳がん組織内でアロマターゼによりエストロゲンに変換され作用する。閉経後乳癌ではこのアロマターゼ阻害もしくは不活化することにより抗腫瘍効果を示す。

- 化学療法

薬剤の細胞毒性により細胞をアポトーシスに誘導し、抗腫瘍効果を示す。作用機序に

よりアルキル化剤・白金製剤・代謝拮抗剤・抗癌抗生物質・トポイソメラーゼ阻害剤・微小管作用剤などに分けられる。乳癌術後薬物療法では、多剤併用化学療法が標準的であり、アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、アルキル化剤（シクロフォスファミド)、代謝拮抗薬（フルオロウラシル）が中心的に用いられる。主要な術後薬物療法レジメンを表に示す

表1．主な術後薬物療法レジメン

		使用される薬剤	投与方法	投与期間
アンスラサイクリン系レジメン	CEF (FEC)	シクロフォスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル	3週毎、4～6回	3～5ヶ月
	AC	ドキソルビシン、シクロフォスファミド	3週毎、4回	3か月
	EC	エピルビシン、シクロフォスファミド	3週毎、4回	3か月
	CAF	シクロフォスファミド、ドキソルビシン、フルオロウラシル	3週毎、6回	4～5ヶ月
タキサン系レジメン	DTX	ドセタキセル	3週毎、4回	3か月
	PTX	パクリタキセル	毎週、12回	3ヶ月
	ABX	アブサキサン	3週毎、4回	3か月
	TC	ドセタキセル、シクロフォスファミド	3週毎、4回	3か月
アンスラサイクリン系＋タキサン系レジメン	上記アンスラサイクリン系レジメン後、タキサン系 DTX, PTX レジメンの逐次投与		3週毎 +3週毎 or 毎週	6か月
	TAC	ドセタキセル、ドキソルビシン、シクロフォスファミド	3週毎、6回	4～5ヶ月

- 分子標的薬

化学療法が癌細胞だけでなく正常細胞にも細胞毒性をもつことから様々な副作用を来す一方で、分子標的薬をもちいた治療は特定のレセプターなどに作用して、がん細胞のみに抗腫瘍効果をもたらす薬剤。レセプターが癌細胞以外にもあることが多く、通常の化学療法での副作用とは異なり、薬剤特有の副作用が起こることが知られている。乳がんではHER2陽性乳癌に対し抗HER2剤が標準治療として用いられるほか、血管内皮増殖因子であるVEGFに作用する血管新生阻害剤が用いられることもある。

✓ トラスツマブ　(ハーセプチン®)

抗HER2ヒト化モノクローナル抗体。HER2受容体陽性乳がんの転移再発治療、術前・術後薬物療法として用いられる。

- ✓ ペルスツマブ（パージェタ®）
  HER2 のヘテロダイマー形成を阻害する抗体薬。トラスツマブ、タキサン系薬剤との併用療法が HER2 受容体陽性乳がんの転移再発治療に用いられる。

- ✓ T-DM1 （カドサイラ®）
  トラスツズマブに emtansine をリンカーにて結合した新規分子標的薬。HER2 陽性乳癌の転移再発治療に用いられる。

- ✓ ラパチニブ（タイケルブ®）
  HER 1 /2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤。HER2 受容体陽性乳がんの転移再発治療に用いられる。

- ✓ ベバシツマブ　（アバスチン®）
  転移再発乳癌に用いられる血管新生阻害剤。

➢ 臨床試験について

➢ Event free survival
；生存率（Overall survival），無再発生存率（Disease free survival)など、初回の治療から再発や転移、死亡などのイベントまでの期間を評価し、それまでに為された治療効果を評価する方法の１つであり、臨床試験における主たる評価項目である。

➢ EBCTCG　Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
；手術可能乳癌に関する第 III 相ランダム化比較試験の個別データを収集し、メタアナリシスを行う研究グループ

➢ NCCN　National Comprehensive Cancer Network
；米国の主要ながんセンターで構成されるネットワークであり、がん領域における治療や研究・教育や生活の質、治療効果などを発展させることと目的としている。
新しい知見から迅速に改定されるガイドラインが有名。

➢ NSABP　National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
；米国の大規模臨床試験グループであり、1000 以上のアメリカ、カナダ,などの医療機関により構成されている。乳がん以外に、大腸がんの臨床試験も行っており、がんの治療だけでなく生物学的特性についても研究されている。

➢ 選択バイアス、セレクションバイアス
研究の対象となる患者の選択に偏りがあるため、結果に影響すること。

➢ CI confidence interval
; 信頼区間。統計学的用語で、母数がどの数値の範囲にあるかを確率的に示す方法であり、通常信頼水準と信頼区間で表記される。'95% 信頼区間が X-Y' とは、その母数の 95%がある X-Y の間に存在することを示す。

➢

表２．本ガイドラインに出てくる主な乳癌術後薬物療法の臨床試験

対象	試験名	
ホルモンレセプター陽性乳癌	ATLAS	タモキシフェン　　5 年　vs. 10 年
	aTTom	
	MA-17	タモキシフェン 5 年内服後　アロマターゼ阻害薬内服の有無
HER2 レセプター陽性乳癌	HERA	トラスツマブ　　なし　vs. 1 年　vs.2 年
	BCIRG006	トラツスマブ　なし　vs.1 年
	FinHer	トラスツマブ　なし vs.あり/トラツスマブ併用薬ドセタキセル vs.ナベルビン
	N9831	トラスツマブとパクリタキセルの　同時投与 vs.逐次投与
	PHARE	トラスツマブ　6 か月　vs.1 年
DCIS	NSABP B24	タモキシフェン　なし　vs.あり
	UK/ANZ DCIS	部分切除後　タモキシフェン　なし vs.あり　/　放射線　あり vs.なし

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・0903班会議後推奨レベル
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？	乳腺	推奨グレードという言葉はなじまない。エビデンスがないけれども、推奨されるので、A	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？	乳腺	がん治療医、生殖専門医など用語を統一した方が良い。チームリーダーがあとで対応。	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	電話一本で病院に卵巣・卵子保存に病院までかけつけてくれる団体がある(ARTではない)。	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？	乳腺	エビデンスの背景：古い乳癌治療、ARTが利用されていない時代の論文であることを述べる。妊娠のタイミング、児への影響についてもデータがあれば(なければないことを)述べる。	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	治療後について記載。治療前、治療後のふたつの問題を混同しやすい。healthy mother effectに関する言及。ARTに関してはがんの予後への影響のデータが不十分	ART後の妊娠：C1; 乳腺の自然妊娠 C1
	6	乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？ 6-1腫瘍側因子(臨床病期、サブタイプ)	乳腺	すべての→削除　サブタイプや、個々のリスクにわけて、個別に対応していることを述べる。 DCISなどすぐに許可できる場合もあるなど、 生	C1
		6-2生殖側因子(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)	生殖	いちばんの問題は年齢。一般論としては確かだが「エビデンス」となると難しい。	①C1②Committee Consensus③Committee Consensus④「将来の妊孕性温存」→「将来の代理懐胎」に変更して「A」(Committee Consensus)⑤Committee Consensus

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・0903班会議後推奨レベル
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？	乳腺	乳がんの予後からみると、推奨グレードはA。妊娠の可能性は本CQでは考慮しない。読み手は生殖専門医であることを意識して。化学療法が必要な患者のすべての患者に、勧められるか(これはA)(CQの工夫が必要9。妊娠を希望する場合は、化学療法をやるかやらないか、患者にがんの予後という観点での推奨を十分理解してもらったうえでの議論。	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？	乳腺	CQの表現をかえる。「妊娠を希望する患者に挙児希望を考慮したレジメン選択は勧められるか」など。 実際にはエンドキサンを増やさないようにする。実際、アンスラ、タキサンが中心で、CMFは最近行っていないだろう。エビデンス：月経再開率であり、妊娠を直接みているわけではないため、エビデンスレベルは低い。ARTが入る場合はあまり気にしなくてもよいので、「自然妊娠を希望する場合」ということになるか。	C1(C12人、C2 5人だったのでC2の意見は本文に盛り込む)
	9	乳がん患者の化学療法開始遅延は勧められるか？	乳腺	再発症例は対象から除外。術前化学療法では12週待てるか。8週までか。妊孕性温存を希望する患者については、癌治療の遅れをきたす術前化学療法は勧められない。術後も遅延は勧められるわけではない。12週以内でもC2。	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	harmなければC1？C2の幅を広げる？(MINDS)	C2(本文中に考慮してもよいという意見を盛り込む)
	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？	乳腺	ホルモン療法でひとくくりになっている。Tamoxifen, LH-RHの上乗せについては分けてに記載していただく。AIについては(閉経前患者で適応がないことを) 本文に明記。浸潤癌だけでなく、DCISでも対側乳がんの予防からみて、TAMの投与はあり得る。投与期間についてはCQ13があ	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？	乳腺	内服期間が短くなると、benefitは目減りするが、harmが増加する訳ではない。ABCSGの閉経前乳癌のstudyは3年投与。LH-RH併用は記載を分ける。妊娠を希望する場合はC2で良いのでは。	C2(12人)(D 3人)
	15	HER2陽性の乳癌患者にtrastuzumabの投与は勧められるか？	乳腺	DCISが高率にHER2陽性。浸潤がんに限定する、サイズが小さいところでのエビデンスは乏しいことなど、乳癌について知らない生殖専門医が治療体系を理解できるように。	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	「化学療法直後」の意味。児への影響を中心に書く。妊娠のタイミングについては乳腺がカバー。	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？	乳腺	本文3段落目をふくらませる：薬物動態に関するデータ、催奇形性についての臨床データを詳しく記載。Tamoxifen内服中は避妊すべきであることを強調する(TAM内服中は妊娠しないとネット情報間では信じられている。) 投与期間、AMHなどについては削除。	D
	16	trastuzumab終了直後の患者に妊娠は勧められるか？	乳腺	添付文書が6ヶ月内となっていたので、CQの文を3ヶ月から6ヶ月に変更。添付文書の根拠についてはPMDA審査資料の確認を。	D
	18	妊娠期乳癌に対するがん治療は安全か？ 18-1 妊娠期乳癌の薬物療法は安全か？ 18-2 妊娠期乳癌の手術治療は安全か 18-3妊娠期乳癌の放射線治療は勧められるか？	乳腺	推奨グレード アンスラサイクリンはC1、タキサンのみ文献が少なくC2。その他はdata なし⇒D。RTなど他CQと重複部分については、調整。	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		

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・0903班会議後推奨レベル
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が大事。AFCを入れる。CQ⇒「卵巣機能の治療前評価・どのような検査が有用か？」とする。	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	総論。各論は浅田先生チームで述べられる。	C1（I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	CQの目的と背景を記す。「挙児希望」「妊孕性保持」のことばを統一する。「年齢によっては」とする。「事実婚」に関しては解説・本文に記載。既婚者でも未受精卵保存あり？	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	review論文にILCは適応とすべきでないという意見あり(根拠なし)。凍結した組織にがんがないことが条件？。ASCO2013: still experimental (political?) IRBを通すこと。	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	論文はない。がん患者では緊急事態。E2を上げたくないという患者もいる。CQ23との釣り合い。黄体期の採卵も可能。第一選択ではないが、C1。	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	ホルモン感受性のありなしで推奨グレード分ける(FertiPROTEKTを参考にする)	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	細かい方法論については用語集をつけるとよいかも。Long法は使えない。Short法はantagonist法より優れているか？Antagonist法についてのCQを作る。	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	いちばんデータあり。添付文書：催奇形性の問題→実質的に問題ないことを記載する。書面同意？	C1
	26	乳癌患者において採卵は勧められるか？	生殖	「すべての」→削除。乳癌患者は一般の患者に比べてリスクが高い？⇒きっとそんなことはない。腹膜播種の危険性（乳癌もしくは他癌腫もふまえて）⇒乳癌のリスクをまえて。補助金については用語集（資料）に入れる。	C1（播種が疑われる場合はD）

大項目	CQ		カテゴリー	コンセンサス会議における指摘事項	コンセンサス会議・0903班会議後推奨レベル
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？	乳腺	一般には、自然妊娠、ARTも含めたCQ。一般論として、intensive follow-upでも予後に寄与しなたいめ、乳癌の予後改善のためにはしなくてもよい。妊娠前に再発してなくても、妊娠中に再発をすることもある。しかし、これから妊娠しようという場合には、再発がわかることによって患者のdecisionが変わる可能性があるのでC1でよいのではないか。自然妊娠もふくめて、定期的に勧めるものではない。他のガイドラインの引用を解説文の冒頭ではなく、後半に。	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？	乳腺	MMGの安全性について、ファントムでの実験があるが、現実的にはMMGの代替としてUSを実施していることが多い（MMGを急ぐ理由もない）。USについてはエビデンスはないが、C1。視触診は勧められる。MMGはC1	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？	乳腺	妊娠週数、再発部位・腫瘍量によって判断は異なる。重要なのは自己決定支援であり、「terminationをすすめる」ような記載は倫理的な問題があるかも。CQ「妊娠は再発乳癌の予後を悪化させるか？」などに変更。乳がんの治療は可能か。妊娠中期以降であれば、妊娠の継続に関してはC1.	C1
	30	妊娠・出産のために術後薬物療法を非実施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？	乳腺	CQの場所を9番の近くに移動する。CQ 変更：ホルモン療法に特化。治療期間の中断はデメリット（benefitが少なくなる可能性があるが、harmであるとはいえない）。ホルモン療法の開始延期、AIのextended useの臨床試験で、結果が出てからplaceboからAIにcross-overしたデータなどを参考にする。	C1