

CQ20 妊孕性保持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？

【推奨グレード】

- ①未婚女性の場合、年齢によっては未受精卵凍結保存を勧める。(C1)
- ②既婚女性の場合、未受精卵よりも受精卵凍結を勧める。(C1)

【背景・目的】

妊孕性温存目的の卵子凍結の有用性についてどの程度明らかにされているのか、最近の臨床試験成績と乳癌患者の特性に基づいて検討する。

【解説】

これまで卵子凍結は技術的に困難であり、その成績も受精卵凍結に比較して安定的に十分なものではなく、実験的な方法としての位置づけであった。しかし、最近の技術の進歩により成績はかなり改善してきたことから<sup>1)</sup>、ASCO(American Society of Clinical Oncology)の改訂版ガイドラインでは、未婚女性の妊孕性温存の勧めるべき方法としている<sup>2)</sup>。本邦では、最新のデータである「日本産科婦人科学会：2010年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績」によれば、凍結胚を用いた治療成績は、胚移植あたり妊娠率 33.7%、胚移植あたり生産率 22.4%であるが、凍結融解未受精卵子を用いたものでは、胚移植あたり妊娠率 19.8%、胚移植あたり生産率 9.9%となっている<sup>3)</sup>。従って、受精卵の凍結保存に比べ、凍結融解未受精卵子を用いた場合の生産率は1/2へと低下する。また、卵子自身の質は加齢により低下するが、卵子の質を考慮した年齢別のデータはなく、未受精卵凍結保存を卵子の質が低下している高齢患者に勧めるかどうかについては今後詳細な検討が必要である。

未受精卵凍結保存は生殖可能年齢の女性に可能であるが、実際の凍結施行年齢の特に上限については、卵子の質のみならず周産期予後も考慮して決定する必要がある。補助化学療法後のタモキシフェンおよび GnRHa アゴニストによる内分泌療法は施行期間が5年間であるため、凍結施行年齢の上限としては35歳程度が推奨される。

本邦の凍結融解未受精卵子の胚移植成績では、79%が単一胚移植で、胚移植あたり生産率 9.9%であることから<sup>3)</sup>、若年患者においては約 10 個の未受精卵子が凍結できれば理論的には十分な妊娠分娩が期待できる。高齢患者においては卵子の質の低下を考慮して 10 個以上の未受精卵子が必要となるが、高齢患者は卵巣刺激に低反応であることが多く、原疾患の治療に影響を与えない限られた期間に必要な卵子を凍結保存できる可能性は低くなる。

妊孕性保持のための卵巣凍結は全身麻酔下に腹腔鏡または開腹手術により卵巣を摘出して行うため、経腔的に卵胞を穿刺して採卵する未受精卵の凍結保存の方が侵襲度は低い。さらに、凍結融解未受精卵子による健常児出産例は世界中で 900 例以上の報告があり<sup>4)</sup>、一定の安全性も確認されている。また、卵巣組織凍結の場合は、解凍自家移植の際に疾患によっては悪性細胞の再移入の問題があるが<sup>2)</sup>、未受精卵凍結保存ではその問題を考える必要がない。一方卵巣組織凍結の利点は、未受精卵凍結保存時に多数の卵子を限定された期間に採取する際の卵巣刺激時に生じる一時的な血中エストロゲン濃度の上昇がない点である。しかし、卵巣刺激中のエストロゲン上昇が乳癌の増殖を促進させる可能性は動物実験にて示されているものの<sup>5)</sup>、実際の患者で影響があるかはエビデンスがない。卵巣組織凍結は多数の原始卵胞を含む卵胞を保存できることから、今後さらなる技術革新により解凍移植卵巣から多くの卵子が採取できる可能性がある。

未受精卵子の凍結保存の際には、第二減数分裂中期となり第一極体を放出して核成熟した MII 期の卵子が用いられる。複数の卵子を採取するためには卵巣刺激を行う必要であるが、未熟な GV 期卵子の凍結を目指せば、より早期に採卵が可能となり、治療開始の遅れやエストロゲン受容体陽性 (ER+) 患者へのエストロゲン暴露の減少が可能となる。また、卵巣過剰刺激症候群の発症頻度も低下する。しかし、現状では GV 期卵子の凍結融解は困難であり、解凍後の卵子は形態学的には正常な MII 期卵子に成熟するが、種々の染色体異常を生じるため<sup>6)</sup>、今後の技術発展が待たれる。

#### 【検索式・参考にした 2 次資料】

PubMed にて、Breast Cancer, oocyte, cryopreservation のキーワードを用いて検索し、その中から重要と考えられるものを引用した。また、日本産婦人科学

会の平成 23 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 における「2010 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2012 年 7 月における登録施設名」のうち、卵子凍結に関わる稿を二次資料として参考にした。

#### 参考文献

- 1: Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2642-6. (III)
- 2: Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013, in press (III)
- 3: 齊藤英和, 石原 理, 久具宏司, 榊原秀也, 澤倫太郎, 津田尚武, 阪埜浩司, 平原史樹. 平成23年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 (2010年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2012年 7 月における登録施設名). *日本産婦人科学会雑誌*. 2012 9月64巻9号:2110-2140 (III)
- 4: Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76. (III)
- 5: Milliken EL, Lozada KL, Johnson E, Landis MD, Seachrist DD, Whitten I, Sutton AL, Abdul-Karim FW, Keri RA. Ovarian hyperstimulation induces centrosome amplification and aneuploid mammary tumors independently of alterations in p53 in a transgenic mouse model of breast cancer. *Oncogene*. 2008 Mar 13;27(12):1759-66. (III)
- 6: Van Blerkom J. Maturation at high frequency of germinal-vesicle-stage mouse oocytes after cryopreservation: alterations in cytoplasmic, nuclear, nucleolar and chromosomal structure and organization associated with vitrification. *Hum Reprod*. 1989 Nov;4(8):883-98. (III)

## CQ21 妊孕性保持を希望する乳癌患者に卵巣組織凍結は勧められるか？

### 【推奨グレード】 C1

「卵巣組織凍結保存と治療寛解後の組織移植は卵巣機能の回復と、その後の妊娠を十分に期待できる方法であるが、未だ試験的段階である。また、癌の卵巣転移や癌細胞の混入などのリスクに関しては十分な配慮が必要である。」

### 【背景・目的】

乳癌患者の妊孕性温存のため、原子卵胞をそのまま保存する目的で卵巣組織保存の研究が進められてきた。卵巣刺激を必要とせず、時期の制約もない方法として期待されている。現在までの報告と、これからの展望を検討する。

### 【解説】

Fabbri らは、過去 10 年間における乳癌患者に対する卵巣組織凍結保存の実績を報告した。対象患者 94 名、うち、48 名は化学療法前に組織採取し、全ての対象患者で卵巣組織に転移を認めなかった。凍結保存後の卵巣組織中の健常卵胞数は新鮮組織のそれらと変わらず、卵胞数は患者年齢の上昇と共に減少した。そのため、卵巣組織凍結保存は若年乳癌患者の妊孕能保持に極めて有用と結論している<sup>1)</sup>。Donnez らは、妊孕性保持を希望する若年癌患者に対する異なる 3 チームでの卵巣組織凍結・融解組織移植の治療成績を解析した。卵巣組織凍結保存を行った 60 症例のうち、正所組織移植を行った後の妊娠成績は、11 名が妊娠し、そのうち 6 名が出産に至り、12 名の健児を得た。今後、凍結方法の改善、組織採取法、卵胞採取法、未熟卵採取などを考慮する必要があるとしている<sup>2)</sup>。Dolmans らは、15 年間の卵巣組織バンクの活動のレビューを行った。延べ 582 症例のうち、106 例は研究用、476 例は妊孕性保持目的で凍結保存を行っていた。476 例のうち、乳癌患者は 85 例で、卵巣組織中に悪性細胞は認めなかった。これまでに、11 名(乳癌患者は含まれず)で組織移植が行われ、5 名の健児と 1 例の継続妊娠が得られた。この方法は極めて安全で容易で、将来有望であると結論している<sup>3)</sup>。

卵巣組織凍結保存・融解組織移植の際の最重要課題は、悪性細胞の組織内混入・卵巣転移巣の存在である。Dolmans らによると、本レビュー論文において、乳癌においては、初期乳癌の卵巣組織内転移巣の存在や悪性細胞の混入のリスクは低く、その意味では安全性は高いと考えられる。しかし、進行癌では、転移のリスクは高く、病理組織学的に入念な検索が必要であるとしている<sup>4)</sup>。

技術的な問題点としては、移植後の血管新生、組織生着までの期間の卵巣組織虚血による

健全卵胞数の減少が問題である。この点を改善するために、Platelets rich plasma (PRP) を併用して、広靭帯後葉に卵巣組織を移植し、卵巣機能の迅速な回復とこの方法での妊娠例を得たと報告している<sup>5)</sup>。

悪性腫瘍患者の妊孕性保持のために、緊急生殖補助医療と卵巣組織凍結保存の有用性を比較検討したレビュー論文によると、若年女性で環境の整った状況にあれば、抗がん剤治療前の緊急体外受精・受精卵凍結保存は最も一般的で有用性が高い(“gold standard”)が、現在は、未受精卵凍結保存も有用となっている。卵巣組織凍結保存もその臨床的有効性を示す報告が増加しているが、個々の患者の病態、要望等に合わせた個別対応も必要であり、また、安全性の面からもさらなる検討が必要であり、未だ、卵巣組織凍結保存は試験的な取り組みとされている<sup>6)</sup>。これらの報告をまとめると、いずれも、妊孕性保持を望む悪性腫瘍患者(含む乳癌)において、卵巣組織凍結保存と治療寛解後の正所性、異所性組織移植は卵巣機能の回復、および、その後の妊娠を十分に期待でき、有用性の高い方法である。しかし、悪性病巣の卵巣内転移巣や悪性細胞の混入などのリスクに関しては十分な配慮が必要であり、また、組織の凍結、融解移植に関しても、未だ、試験的段階を超えておらず、今後のさらなる研究・発展が必要であろう。

#### 【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

#### [参考文献]

- 1) R. Fabbri, R. Vicenti, V. Magnani, G. Pasquinelli, M. Macciocca, I. Parazza, R. Paradisi, C. Battaglia, S. Venturoli: Cryopreservation of ovarian tissue in breast cancer patients: 10 years of experience: *Future Oncology*, 2012;8:1613-19
- 2) Donnez, J., Dolmans, M., Pellicer, A., Diaz-Garcia, C., Sanchez S., Schmidt, K., Ernst, E., Luyckx, V., Andersen, C.: Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation: *Fertility and sterility*, 2013; 99: 1503-13
- 3) Dolmans, M., Jadoul, P., Gilliaux, S., Amorim, C., Luyckx, V., Squifflet, J., Donnez, J., Van Langendonck, A.: A review of 15 years of ovarian tissue bank activities.: *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2013; 30: 305-314
- 4) Dolmans, M., Luyckx, V., Donnez, J., Andersen, C. Y., Greve, T.: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue: *Fertility and sterility*, 2013; 99:1514-22

- 5) Callejo, J., Salvador, C., González-Nuñez, S., Almeida, L., Rodríguez, L., Marqués, L., Valls, A., Lailla, JM.: Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors.: J Ovarian Res. 2013 May 7;6(1):33.
- 6) Chung, K., Donnez, J., Ginsburg, E., Meirou, D.: Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients.: Fertility and sterility, 2013; 99:1534-42

## CQ22 乳がん患者に自然排卵による卵子獲得は勧められるか？

### 【推奨グレード】 C1

「自然周期採卵は乳がん患者に勧める第一選択肢ではない。」

### 【背景・目的】

乳がん患者は、手術あるいは化学療法までの限られた短い期間で妊孕性を温存する必要がある。また、ホルモン感受性のある腫瘍の場合、ホルモン値を考慮した治療法の選択が求められる。

この場合において、自然排卵による卵子獲得は勧められるかどうかを検討した。

### 【解説】

#### 1. 不妊治療における自然周期採卵

英国の生殖補助医療に関する公的機関である HFEA <sup>1)</sup> のホームページには、自然周期体外受精 (Natural cycle IVF) について、自然周期採卵は全く薬剤を使用せず、正常月経周期で一つの卵子を採取する方法と定義されている。さらに月経周期が正常で排卵が確実にあるものが対象で、個人的あるいは宗教的理由で余剰胚を欲しない場合、あるいは治療に必要な薬剤が使用できない場合など、特別な理由があるときは検討の余地があるとされている。

NICE clinical guideline 156 には、患者に自然周期の体外受精治療は勧めないと明記されている。<sup>2)</sup>

不妊治療において良好な成績を得るには、ある程度の卵子の数を必要とする。採卵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。<sup>3)</sup> そのうえ採卵できた卵子数と出生率は相関する。卵子数 15～20 個までは採卵数に比例して出生率は上昇し、多くの卵子獲得が有利となる。<sup>4)</sup> 採卵後の体外培養での受精、胚分割、胚成熟の過程がうまくいかず脱落していく卵子を考慮すると、良好な胚を得るためには当然多くの卵子を必要とする。これらのエビデンスは一般の不妊治療において自然周期採卵を支持するものではない。

#### 2. 時間的制約の考慮

高い妊娠率、効率的な妊孕性温存のためには、できる限り多くの卵子を獲得する必要がある。そのためには通常準備期間と卵巣刺激期間が必要である。しかし、妊孕性温存に限定した場合、癌治療の手術あるいは化学療法、放射線療法の日程から多くの場合通常の刺激は不可能であり、極めて限定された期間での採卵であれば自然周期採卵を選択せざるを得ない状況もあり得る。また、卵巣刺激を必要としない卵巣組織凍結も適応として考慮されるべきである。

#### 3. エストロゲン値の制約の考慮

乳がん患者における卵巣刺激は多くの卵子を残すことができ、且つエストロゲンをあまり上げないという方法が推奨される。乳がん患者には、エストロゲンが上がり、しかも卵巣を刺激するということがアロマターゼ阻害剤のレトロゾールの使用が多く報告されてきた。<sup>5) 6)</sup> どれだけの期間、どれくらいまでのエストロゲン上昇が許されるかについては、今のところエビデンスはない。自然周期採卵はエスト

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。<sup>7)</sup>

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。<sup>8)9)10)</sup> 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

## 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%<sup>1)</sup> 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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用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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>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

## 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<sup>1)</sup>。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

## CQ24-2 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？

【推奨グレード】 C1

「乳癌患者の卵子獲得のために、GnRH アンタゴニストの使用は、他の薬剤との併用により有効な刺激法である。」

【背景・目的】

体外受精治療で広く用いられるようになってきた GnRH アンタゴニスト法が、乳癌患者の卵子獲得のためにも有効な卵巣刺激法であるかどうか検討する。

【解説】

乳癌患者の卵子獲得とは、挙児を希望する乳癌患者に対して緊急回避的に妊孕性温存を企図した場合、卵巣の組織冷却保存を除いた現実的手段は、胚あるいは卵子の冷却保存に頼らざるを得ない。その場合、限られた時間内に ART を行うため、調節卵巣刺激 (COS) が必要となる。GnRHantagonist(GnRHant)法は、従来のロング法、ショート法を中心とした GnRHagonist(GnRHα)法に続いて臨床応用されてきた。GnRHα と較べ、GnRHant は即効的に LH サージを抑え、排卵反応をコントロールでき、しかも内因性 LH サージを惹起することにより、OHSS の原因となる HCG を使わず採卵することが可能になる。したがって、この特徴を生かした GnRHant-GnRHα-併用法が有効である。さらに、第3世代として開発された非 Steroid 性の Aromatase 阻害剤 (Aromatase Inhibitors: AIs) である Femara,(Letrozol: Let)を併用することにより Estrogen 生合成酵素である Aromatase の反応を阻害して生成物である Estrogen 産生を抑制すると尚望ましい<sup>1)2)</sup>。

従って、結論として、乳癌患者の卵子獲得のため、GnRHant<sup>3)</sup>の使用は勧められる、その際 COS は Letrozole+GnRHantagonist –GnRHagonist trigger 法が現時点では最も優れた方法である。

⇒ガイドライン用語解説集 2.GnRH アンタゴニスト 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. Kim SS, Klemp J, Fabian C.(2011) Breast cancer and fertility preservation. Fertil Steril. 95(5):1535-43.
2. Reddy J, Oktay K.(2012) Ovarian stimulation and fertility preservation with the

- use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril.* 98(6):1363-9.
3. 久保 春海(2011) GnRH アンタゴニストを用いた調節卵巢刺激法, 卵子学(京都大学出版会); 556-563.



## CQ25 乳癌患者の卵子獲得のため、letrozole の使用は勧められるか？

### 【推奨グレード】 C1

「letrozole の使用は、エストロゲンを低下させながら卵巣刺激が可能であり、乳癌患者の卵子獲得に非常に有用で勧められるが、論文的根拠がややとぼしい不十分なため C1 とした。」

### 【背景・目的】

乳癌はアメリカにおいて女性に認められる最も一般的な悪性腫瘍である。乳癌の生存者は癌治療によって生殖能力が損なわれるのではないかとこのことを危惧している。このような危惧にも関わらず大部分の女性は Adjuvant 化学療法を開始する前に妊孕性の温存に関して提供される情報は限られている。Adjuvant 化学療法を開始する前の乳癌患者には妊孕性の温存に最も有効な方法は ART であるが、卵子獲得のために必要な調節卵巣刺激に伴い非生理的レベルまで上昇する Estrogen の悪影響を抑制するために Gonadotropin に Aromatase 阻害剤(Aromatase Inhibitors: AIs)、Femara,(Letrozol: Let)を併用した調節卵巣刺激法を導入し、その安全性および有効性を検討する。

### 【解説】

2012年に Reddy と Oktay<sup>1)</sup>は「乳癌患者への AIs 使用による卵巣刺激と fertility preservation」と題して62本の論文を詳細に調査の上、その中の9本の Cohort を systematic review に供した。Reddy と Oktay の詳細な検討からのまとめを以下に記す。Adjuvant 化学療法を開始する乳癌患者において、調節卵巣刺激に AIs の使用を支持するデータが得られた。今までの予備的な研究によると、Let と Gonadotropin の併用は Adjuvant 化学療法を施行する前の女性における調節卵巣刺激の際に有効な薬剤であることが示された。短期的には AIs と Gonadotropin の併用は妊孕性の温存を図るための卵巣刺激に用いることができる安全で有用な方法である。胚および卵の冷却保存には Controlled Ovarian Stimulation(COS)を要し、COSに伴う peak estradiol level の増加が、Estrogen Receptor(ER) +の乳癌患者の腫瘍発育を加速することになる。Gonadotropin に Tamoxifen(Tam) あるいは Let を併用した新たな COS の戦略が Estradiol の上昇の抑制を可能にし、ER+の乳腺腫瘍を有する婦人への配慮となる。胚および卵の冷却保存が適用されない場合、卵巣組織の冷却保存が癌治療の遅れや Estradiol のレベル増加の懸念を払拭して代用されることになる。不妊治療専門家が乳癌治療チームの傍で働き、妊孕性温存について意見を述べるのが大切である。今後の課題としては、調節卵巣刺激は腫瘍専門家と協議の上試みられるべきである。BRCA 遺伝子の変異を有するキャリアにおいて、低卵巣反応を認めることがあるがこのメカニズムを明らかにする必要がある。IVM (in vitro maturation) 体外成熟を含め新たな戦略の開発も必要である。また乳癌以外の estrogen に感受性のある疾患を有するものにおいて AIs を用いた卵巣刺激の有用性に関してもさらに検討してみる必要がある。

⇒ガイドライン用語解説集 3.レトロゾール 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. Reddy J, Oktay K, (2012) Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*.98(6):1363-9.

## CQ26 乳癌患者において採卵は安全か（勧められるか）？

### 【推奨グレード】 C1

「乳癌患者においても、採卵の安全性（リスク）は一般の体外受精治療と変わらないと考えてよい。」

### 【背景・目的】

一般の不妊治療において、体外受精治療は広く普及しており、採卵は確立された手術方法として定着している。乳癌患者における採卵について検討する。

### 【解説】

乳癌患者においては、採卵までに時間的な制約が考えられる。準備不足から良い採卵条件が整わないことや、予測できる採卵数が少なくても強行せざるをえない状況が想定される。一般的には、1周期前の月経初期から準備を開始し、また採卵を予定していても、月経時の胞状卵胞数が少ない場合や卵巣刺激に対して反応が不良な場合には、中止して次周期以降に再挑戦することもある。しかし、多くの乳癌患者には時間的余裕はない。特に乳癌組織に女性ホルモン感受性がある症例に対しては、採卵前後の2~3週間にわたり女性ホルモン血中濃度が生理的レベルより高くなるが、この高濃度な女性ホルモンの乳癌に対する影響は未解明である。

#### 1. 採卵

採卵は経膈超音波ガイド下におこなうが、血管損傷のリスクを軽減するため、血管が識別できるカラードプラー装置の使用が望ましい<sup>1)</sup>。麻酔せずに採卵をおこなうことは可能であるが、ある程度の痛みを伴うので、一般的には静脈麻酔や局所麻酔がおこなわれる。麻酔の副作用を考慮し、緊急時対応を用意しておく必要がある。採卵時におけるリスクとして、膈壁出血、卵巣や骨盤内血管からの腹腔内や後腹膜への出血、膀胱や腸管などの臓器損傷、骨盤内感染症や膿瘍形成、卵巣卵管の茎捻転、内膜症嚢胞の破裂、麻酔に伴う薬剤の副作用などが挙げられる<sup>2)</sup>。入院加療を要した重篤な合併症の頻度は、出血性病変 0.1~0.8%<sup>3) 5)</sup>、感染性病変 0.3~0.6%<sup>3) 4) 5)</sup>、と高率ではないが、万一発症すれば乳癌治療への影響は大きい。採卵後のリスクとして、卵巣腫大や腹水貯留をきたす卵巣過剰刺激症候群がある。卵巣過剰刺激症候群が発症した場合は、血栓症や腫大した卵巣の茎捻転を起こす可能性がある。また、採卵しても卵子が採れないこともあり、採れても成熟卵子とは限らない。

#### 2. 受精・分割

胚発育の過程で、移植胚に至る卵子の数は減少する。凍結保存融解胚移植においても胚の損傷のリスクはある。卵子を採取した年齢により妊娠率は左右され、分娩・育児を考えると凍結胚の使用年齢も考慮しなければならない。

#### 3. 問題点

乳癌患者の採卵にあたって特に考慮しなければならないことは、採卵の有用性の理解度である。採卵だけでなく、その後の媒精や受精や胚発育も確実性があるものではなく、胚移植まで至らないことも考

えられる。突然に宣告された乳癌について治療選択を迫られる中、「妊娠できる可能性を残す」ために、不確実な要素が多い生殖医療について、短期間に理解し決断することは極めて困難で精神的負担が大きい。こうした状況を十分に踏まえ、説明にあたる必要がある。

⇒ガイドライン用語解説集 5.治療費用と公的助成 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) Rísquez F, Confino E.: Can Doppler ultrasound-guided oocyte retrieval improve IVF safety?: *Reprod Biomed Online*. 2010 Oct;21(4):444-445
- 2) El-Shawarby S, Margara R, Trew G, Lavery S.: A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization.: *Hum Fertil (Camb)*. 2004 Jun;7(2):127-33
- 3) Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z.: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically-guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer.: *Fertil Steril*1993;59:1313-1315
- 4) Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z.: Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval: adverse effects on the results of implantation.: *Fertil Steril*1994;61:526-528
- 5) Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J: Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: A review of 2670 consecutive procedures: *J Assist Reprod Genet* 1993 Jun;10(1):72-7