

%および95%, TAM+OFS群で90.3%および97%であり, OFSの併用群で良好な傾向があるが有意差はない. 本研究で行われたQOL studyでは, 当初はTAM単剤群が良好であるが4年経過時点で両群に差は認められない.

術後補助治療としてTAM単剤に対し, LHRHa治療の上乗せ効果は直接的に証明されていない. これを検証する臨床試験としては現在SOFT試験が実施されており, 解析が待たれる. 更にTEXT, PERCHE試験などにより閉経前ホルモン受容体陽性乳癌におけるOFS, OFS+AI, 化学療法の意義が検討される(表2). 一方, ABCSG12試験ではコントロール治療が既にLHRHa+TAMであった. 進行再発乳癌などの治療成績や, LHRHaの追加による有害事象が許容範囲であること, より理論的に宿主のホルモンレベルを低下させる目的で, LHRHa+TAMの併用が日常診療では広く受け入れられているものと考えられる. しかしながら, LHRHa+TAMの併用療法は必ずしもすべての閉経前乳癌にとって有用ではないと予想され, 個別化医療の観点からは腫瘍のホルモン感受性, 患者の内分泌状況などを踏まえ併用療法の適応および適切なホルモン治療期間を考慮すべきであろう.

3 閉経前乳癌に対する化学内分泌治療の影響と卵巣機能

エストロゲンが生理的に作用する臓器は多岐にわたるため, 化学内分泌治療による長期的あるいは永久的な早発閉経が骨密度減少や心血管系へ及ぼす肉体的あるいは精神的影響については看過できない¹⁹⁾.

若年症例においては治療方針の決定に際し挙児希望に配慮を要する. 妊孕性の保護の観点からLHRHaによる卵巣機能保護が検討されている. ZORO studyは60例の閉経前, 45歳以下のホルモン受容体陰性乳癌を対象に, AC+/-taxaneによる術前化学療法においてGOSの同時併用の有無と卵巣機能への影響を検討したランダム化比較試験である²⁰⁾. 全体で88%に一時

表2 卵巣機能抑制とTAM/AIの臨床試験

臨床試験	症例数	Arm1	Arm2	Arm3	Arm4	備考
ABCSG12	1,803	GOS 3yrs+TAM 3yrs	GOS 3yrs+TAM 3yrs+Z	GOS 3yrs+ANA 3yrs	GOS 3yrs+ANA 3yrs+Z	TAMとANAは同等,ゾメタ併用でDFS良好
SOFT(BCSF24-02/BIG2-02)	3,000	TAM 5yrs	OFS+TAM 5yrs	OFS+EXE 5yrs		化学療法後に内分泌治療開始
TEXT(BCSG25-02/BIG3-02)	1,845	triptorelin+TAM 5yrs	triptorelin+EXE 5yrs			化学療法症例にはOFSは同時開始
PERCHE(BCSG26-02/BIG4-02)	1,750	OFS+TAM or EXE 5yrs	Chemo+OFS+TAM or EXE 5yrs			化学療法の有無を検討

GOS: goserelin, TAM: tamoxifen, ANA: anastrozol, Z: zolendronate, OFS: ovarian function suppression, triptorelin: GnRH agonist(日本未承認), EXE: exemestane.

的な月経停止を認めているが、化学療法終了後6カ月の時点での月経回復率(併用群70.0%対非併用群56.7%)および月経回復までの期間に両群間に有意差は認めていない。

一方、PROMISE-GIM6 studyでは45歳以下の281例の閉経前症例を対象に(40歳以下は66%)、化学療法+/-LHRHa(triptorelin)による卵巣機能への影響をランダム化比較試験で評価している²¹⁾。ホルモン受容体陽性症例が約80%であり、これらは化学療法後にTAMなどによる内分泌治療を行っている。化学療法終了後12カ月の時点での月経回復率はホルモン受容体陰性症例では化学療法群で74%、LHRHa併用群で93%、ホルモン受容体陽性群ではそれぞれ44%と55%であり、LHRHaの併用で有意に良好であった。

他の検討や他癌種においても化学療法におけるLHRHa併用の卵巣機能保護は評価されているが、その効果は確定的とはいえない。用いる化学療法レジメンにより卵巣機能への影響が異なること、月経停止率や早発閉経の定義や評価法が検討ごとに異なることなどが背景にある。妊孕性の温存の観点からは、生殖補助医療の進歩に伴い胚細胞の凍結・融解移植をはじめ受精卵、卵子あるいは卵巣組織の凍結保存などに關する検討や診療への導入も今後の課題である。

4 内分泌治療抵抗性

ホルモン受容体陽性乳癌で術後内分泌治療を行っていても、約30%の症例では再発を認め、内分泌治療の抵抗性が臨床的に確認される。内分泌治療の抵抗性に關与する因子として、ホルモン受容体の発現量の低下、ERのmutationによるエストロゲン非依存性のER活性化、低レベルエストロゲンへの感受性の上昇、ERの共役因子の調節異常、ER α と細胞増殖因子のシグナル伝達のクロストーク、細胞膜のERによりSrc/Ras/Erk経路などが活性化されるノンジ

ェノミック作用、TAMにおいてはCYP2D6のSNPによる不十分な薬剤活性化、AIにおける高BMIなどが推定されている。

ERは核内受容体であり、エストロゲン依存性に活性化する転写因子であるが、更に他の転写因子を介して作用する転写共益因子としての機能が知られており、関与する標的遺伝子は多様である。その中には癌関連遺伝子、増殖因子、細胞周期遺伝子なども含まれている²²⁾。MAPキナーゼ系やPI3K-Akt系などのリン酸化シグナル経路とエストロゲンシグナル経路にクロストーク機構があり、臨床においてはER α と増殖因子群のクロストークが特にluminal B乳癌における内分泌治療抵抗性の一要因として考えられている。現在、ホルモン治療抵抗性を示すER陽性乳癌に対し、様々なシグナル伝達阻害薬(抗HER2、抗EGFR、mTOR阻害薬など)を追加投与することにより、抵抗性を克服することを目的とした臨床試験が数多く行われている。

おわりに

現時点では閉経前乳癌に対して有効性および安全性が確認されている内分泌治療薬剤は限られている。治療戦略において腫瘍の増殖能やgrowth factorの影響など、生物学的特性を考慮することは重要である。

女性のエストラジオール値は40歳以降閉経に向かい漸減するが、その程度は個体差が大きい。閉経の時期も多様、また薬剤による内分泌機能の反応も一様ではないため、日常診療において閉経前乳癌の治療を一括としてまとめることは困難である。予後および治療効果を予測しつつ、個々の状況に即した適切な薬剤の選択、治療期間の設定が求められる。合併症に関する長期的フォローアップや妊孕性などデリケートな問題にも配慮しつつ、総合的に患者のメリットとなる最善の治療方針の構築が望まれる。

IX

乳癌の治療戦略

文献

- 1) Perou CM, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747–752, 2000.
- 2) Goldhirsch A, et al: Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22(8): 1736–1747, 2011.
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687–1717, 2005.
- 4) International Breast Cancer Study Group: Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 24(9): 1332–1341, 2006.
- 5) Powles TJ, et al: Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14: 78–84, 1996.
- 6) Masuda N, et al: Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 345–352, 2012.
- 7) Gnant M, et al: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12: 631–641, 2011.
- 8) Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 3784–3796, 2010.
- 9) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD000485, 2000.
- 10) Hughes LL, et al: Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 101: 969–729, 2004.
- 11) Goel S, et al: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004562, 2009.
- 12) Walshe JM, et al: Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 5769–5779, 2006.
- 13) Kaufmann M, et al: Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 39: 1711–1717, 2003.
- 14) Castiglione-Gertsch M, et al: Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 1833–1846, 2003.
- 15) Schmid P, et al: Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 22(4): 2325–2332, 2002.
- 16) Davidson NE, et al: Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT0101 (E5188). *J Clin Oncol* 23: 5973–5982, 2005.
- 17) Hackshaw A, et al: Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 341–349, 2009.
- 18) Robert N, et al: Phase III comparison of Tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node negative receptor positive breast cancer <3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 16a, 2003.
- 19) Hadji P, et al: Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: A need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev*, 2012. [Epub ahead of print].
- 20) Gerber B, et al: Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after

modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 29: 2334-2341, 2011.

- 21) Del Mastro L, et al: Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 306: 269-276, 2011.
- 22) Osborne CK, Schiff R: Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 62: 233-247, 2011.



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Woodruf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¹⁾. 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²⁾. 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³⁾. 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³⁾. 一方放射線治療に関しては, 30歳の場合14.3 Gy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⁴⁾. 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

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

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⁴⁾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⁴⁾。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%⁵⁾。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⁶⁾。

〈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%⁷⁾。

〈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) 卵巣遮蔽や卵巣位置移動術(カテゴリー: standard)

〈定義〉放射線照射範囲外に卵巣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% の卵巣機能を温存可能⁸⁾。

〈費用〉不明。

〈考慮事項〉骨盤放射線治療からは卵巣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) 卵巣組織凍結(カテゴリー: experimental)

〈定義〉卵巣を摘出して(全部または一部の組織)凍結保存する。後に凍結卵巣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⁹⁾。

〈費用〉10,000 ドル。凍結保存料 1 年 300 ドル。

〈考慮事項〉卵巣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) 精巣組織凍結(カテゴリー: experimental)

〈定義〉精巣を生検にて摘出して凍結保存する。後に凍結精巣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¹⁰⁾。

〈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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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.

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 (*¹Surgical Oncology Division, Tokyo Medical and Dental University Hospital, *²Breast 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

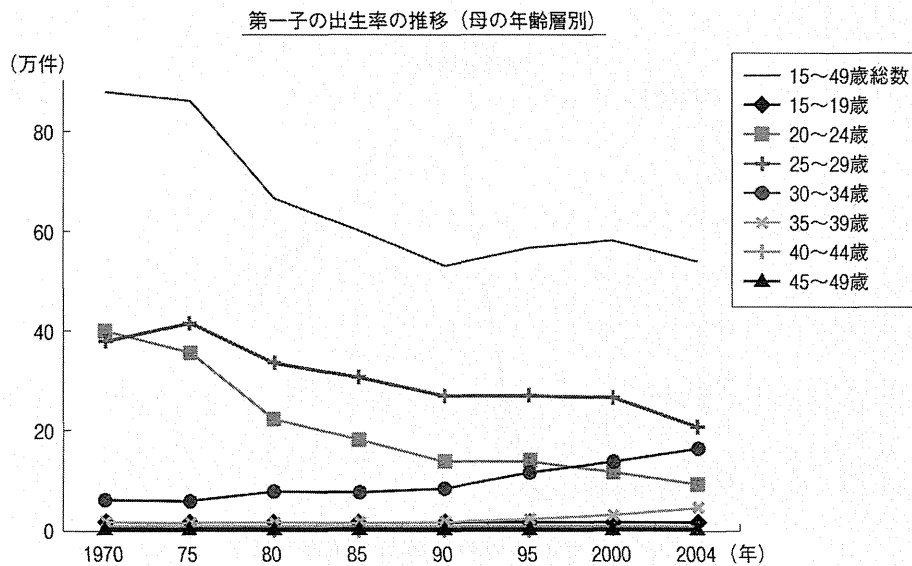
Jpn J Breast Cancer 28(1) : 53~60, 2013

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¹⁻³⁾ (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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾ (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⁷⁾。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

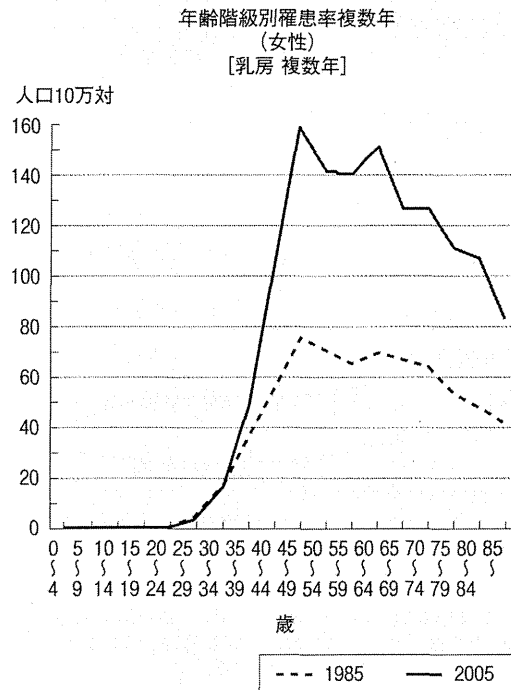
(国民生活白書「子育て世代の意識と生活」http://www5.cao.go.jp/seikatsu/whitepaper/h17/01_honpen/index.htmlより引用 (Accessed 2013-01-18))

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⁸⁾。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^{9~13)}。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・転移性乳癌に対する報告は少なく、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¹⁴⁾。

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^{15~22)}。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、デキサメタゾンに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週間前には投薬は中止すべきであると考えられている¹⁴⁾。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²³⁻²⁸⁾。トラスツマブも安全性の観点から出産後に使用するべきであると考えられており同様であるか²⁹⁻³¹⁾。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

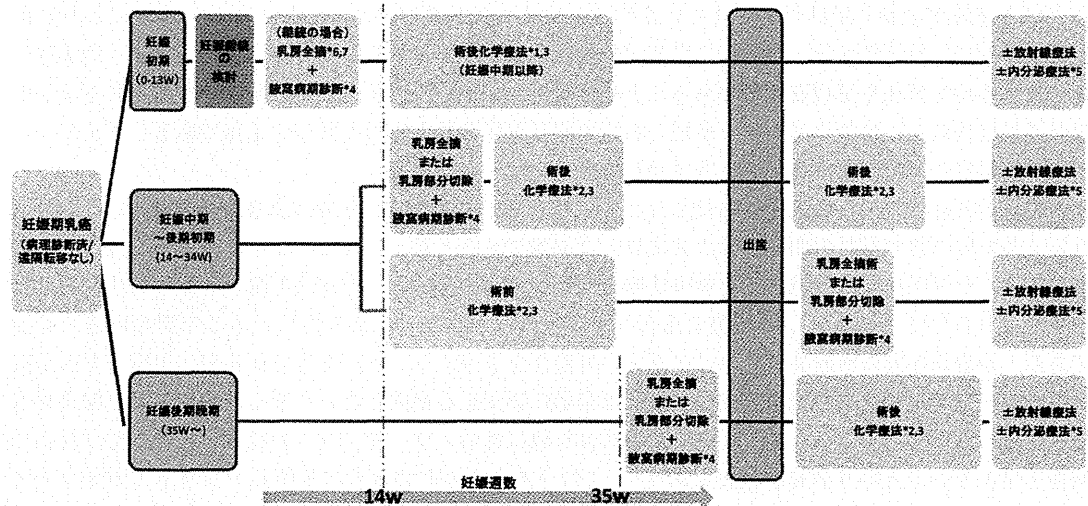
全身麻酔は比較的安全であることから手術は可能であるが、流産・早産の可能性は念頭に置かなければならない。一方で妊娠中の放射線療法・内分泌療法は禁忌となる。これらのことから臨床病期と治療開始時の妊娠週数を検討し治療方針を決定することがもっとも重要となる。NCCNのガイドラインを時系列に重点を置き一部改変したものを示す(図3)。

(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



- *1 化学療法は妊娠初期には施行すべきではなく、中期以降に施行すべきである。
- *2 中期以降の化学療法施行時、出産予定に合わせ産科・乳腺治療医が相談し休業・再開時期を慎重に検討すべきである。また化学療法施行に伴い、週数に比して成長がやや遅れる可能性も検討すべきである。
- *3 妊娠中施行する化学療法では、CAF6サイクルがもっとも経験されているレジメンである。Taxianeについてはまだ安全性についてのデータが不十分である。またトラスツマブは禁忌である。
- *4 妊娠中の腋窩病期診断でセンチネルリンパ節生検を施行する場合、色素法は禁忌であり、PI法単独が勧められる。
- *5 放射線療法・内分泌療法は妊娠中は行われるべきではない。
- *6 放射線療法を出産後まで待てない場合、乳房全摘が適応となる。
- *7 妊娠初期の手術については妊娠週数に応じて麻酔科・産科と相談の上可否を検討するべきである。

図3 妊娠期乳癌の治療の流れ
(NCCN Guideline ver.3.2012 Breast Cancer During Pregnancy より一部改変)

中止、また産後すぐには治療再開できないことから、出産前後の化学療法投与間隔が開くことが予想される。

(3) Late 3rd trimester (35週以降)

出産直前の化学療法は血液凝固系合併症の懸念があることから、この時期では手術が選択される。妊娠晩期での全身麻酔に伴う早産のリスクを念頭にいれ、産科・小児科・麻酔科の協力のもと準備して臨む必要がある。

いずれも出産後は通常乳癌と同様に集学的治療を行うことが重要である。産後の化学療法では、母乳への薬物移行の問題、部分切除症例では患側の乳腺炎のリスク、腋窩隔清症例では上肢浮腫に伴う蜂窩織炎のリスク、新生児を抱えての治療による精神負荷の増大などさまざまな問題を念頭に置き、多職種で対応できる体制を組む必要がある。

2. 乳癌罹患患者の妊娠—サバイバーの育児希望—

1) 乳癌罹患後の妊娠出産のリスクについて

かつては妊娠が乳癌の予後に及ぼす影響の恐れや過去の治療による卵子への影響の懸念から、乳癌罹患後の妊娠出産は避けられていた。しかし近年では多くの後方視的臨床研究から、ホルモン陽性乳癌を含め乳癌罹患患者の妊娠出産は乳癌の予後に影響しないという考え方が浸透しつつあり、今後サバイバーの妊娠出産に関する需要は高まると考えられる³²⁻³⁴⁾。今までは妊孕性保護について議論されることは少なかったが、近年欧米では生殖年齢で薬物療法を施行されるすべての癌患者にとって検討されるべ

きという認識が広がり指針が示されている³⁵⁻³⁷⁾。国内では乳癌専門医へのアンケート調査により乳腺治療医の知識と妊孕性保護への積極的姿勢が情報提供行動と関連することが示唆されており、治療医により患者の持つ情報や選択肢に差があることが推察されている³⁸⁾。今後患者の需要が多様化するなかで、私たち癌治療医と生殖医療専門家・産婦人科医の相互理解と協力体制の構築が急務であると考えている。

2) 化学療法や内分泌療法に伴う卵巣機能障害

閉経前の乳癌患者に化学療法を施行したとき、多くの場合2～3カ月後に治療関連性無月経が認められる。治療終了後の月経再開は年齢が40歳以上で困難であると考えられているが、筆者らの検討では年齢に加え、化学療法の治療期間と化学療法後の内分泌療法施行の有無も月経再開の有無に関連することが示唆された³⁹⁻⁴¹⁾。一方、内分泌療法施行例ではタモキシフェンの催奇性による5年間の避妊が必要である。治療開始前に治療終了後の自然妊娠の可能性を予測することは理想であるが、現段階では困難である。一方で生殖医療の現場では卵巣機能は年齢に必ずしも相関しないと考えられており、将来の出産を希望している患者にとって、乳癌薬物療法は年齢に寄らずライフプランの変更を余儀なくされる可能性を含んでいるという認識が重要であり⁵⁾、これらをあらかじめ患者に説明しメリット・デメリットを検討し治療方針を決定しなくてはならないと考えている。

3) 乳癌治療医と生殖医療専門医による支援システム — Oncofertility とは —

ここでは将来癌を克服して妊娠出産を望む患者に現段階で考えられる選択肢について述べる。治療終了後の自然妊娠の可能性を完全に予測することはできないが、治療開始前からARTのサポートを得ておくことで妊娠出産の可能性を広げることができる。具体的には薬物療法開始前に採卵し受精卵、未受精卵あるいは卵巣組織を凍結保存しておき、治療が落ち着いたら人工授精により妊娠するという方法である。この方法を選択するためには、治療開始前に乳癌の臨床病期や病理学的因子による再発リスク、薬物療法による risk reduction benefit とそのスケジュール、乳癌薬物療法開始前の卵巣機能および妊孕性の評価と予測される治療終了後の卵巣機能について、十分なアセスメントと情報提供が必要である。また患者の社会心理学的背景（パートナーの有無・家庭環境・経済的な問題）など条件も、重要な因子と考えられる。生殖医療を乳癌初回治療に組み込んだ場合、筆者らが考えている治療の流れを示す(図4)。

妊孕性保持支援において、乳癌治療医と生殖医療専門医の円滑な連携が必要と考えられたため、筆者らは日本生殖医学会に協力を依頼し生殖医療専門医に対し乳癌患者の生殖補助医療についての意識・行動についてのアンケート調査を行った。その結果排卵誘発剤を用いた場合の乳癌の予後への影響についてデータが数少ないことが問題としてあがったが、採卵や生殖補助を行うことは可能であるという見解を得た。また、乳癌治療医と生殖医療医の一定のコンセンサスや、施設間のネットワークの構築、施設内の支援体制の整備が必要であるという意見も多くあがった。日本生殖医学会のホームページには、本アンケート調査に基づいて筆者らが作成した乳癌患者の生殖補助医療への協力を賛同した医療機関の一覧が掲載されている⁴²⁾。

おわりに

患者を理解し癌治療医として治療を練ることはもっとも重要であるが容易なことではない。とくに個々の妊娠と乳癌の問題を検討するためには患者の価値観・人生観の問題でもあることから、方針の決定には相応の時間が必要となる。現在筆者らの研究班では乳癌患者の将来の妊娠出産についてのポイントをまとめた患者向け情報提供リーフレットと、癌治療医や生殖専門医向けのガイドラインの作成に向け活動している。リーフレットやガイドラインにより癌治療医から患者への情報提供が簡便になり、日常臨床で取り入れやすくなるのではないかと考える。また妊娠期乳癌や乳癌罹患後の妊娠についてまだ不明な点が多く、それらを解決するためにはこの2つについてのデータベース構築も重要であると考え

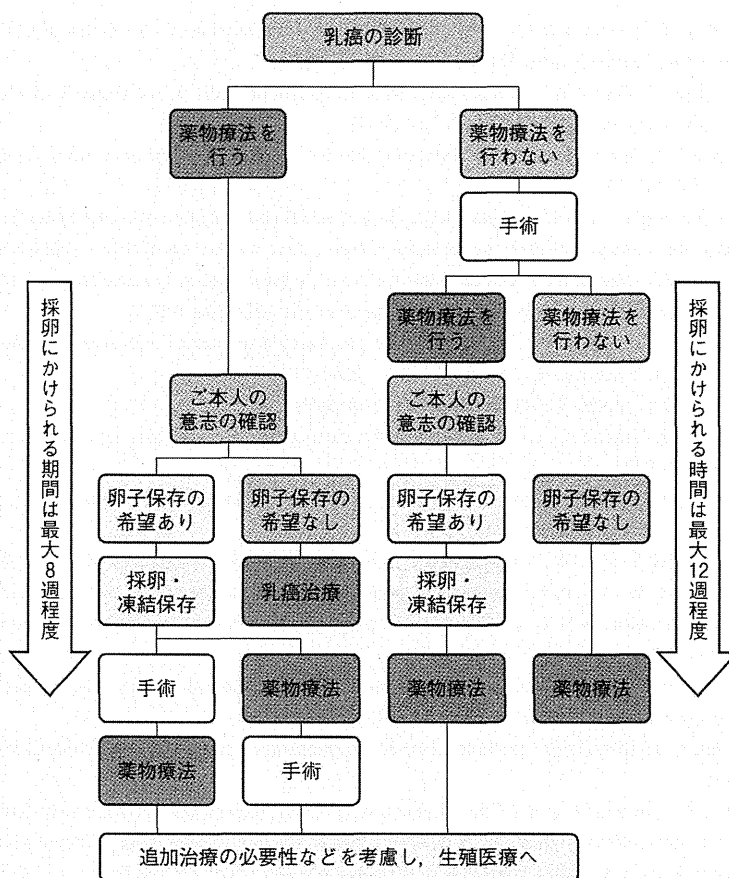


図4 乳癌治療と生殖医療の流れ

られる。アメリカではすでにこれらのデータベース構築に向け始動しており、妊娠期乳癌については患者のネットワークが作られさまざまな情報提供が為されている⁴³⁻⁴⁵⁾。国内でも妊娠・出産を希望する乳癌患者と癌治療医・生殖医療専門医に役立つツールを作成し発信していきたい。

文 献

- 1) Steinberg C : Can Women Save Japan (and Asia Too)? FINANCE & DEVELOPMENT 349, 2012
- 2) 内閣府：平成18年度国民生活白書・多様な可能性に挑める社会に向けて、第2章 女性のライフサイクルと就業 第2節 女性の継続就業を妨げる壁、第3節 女性の再就職を妨げる壁。 http://www.caa.go.jp/seikatsu/whitepaper/h18/01_honpen/index.html (Accessed 2013-01-18)
- 3) 内閣府：平成17年度版国民生活白書「子育て世代の意識と生活」第1章第1節 晩婚化・非婚化と出生力。 http://www5.cao.go.jp/seikatsu/whitepaper/h17/01_honpen/index.html (Accessed 2013-01-18)
- 4) 内閣府：平成17年度国民生活白書「子育て世代の意識と生活」第1章第1節コラム 不妊。 http://www5.cao.go.jp/seikatsu/whitepaper/h17/01_honpen/index.html (Accessed 2013-01-18)
- 5) 浅田義正：不妊治療施設における患者教育と説明について。日本産婦人科医学会報 医療と医業 64：6, 12, 2012
- 6) 独立法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス。 <http://ganjoho.jp/public/index.html> (Accessed 2013-01-18)
- 7) Letourneau JM, Smith JF, B. Ebbel EE, et al : Racial, Socioeconomic, and Demographic Disparities in Access to Fertility Preservation in Young Women Diagnosed With Cancer. *Cancer* 118 (18) : 4579-4588, 2012

- 8) Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al : Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 184 (7) : 1504-1513, 2011
- 9) Middleton JP, Amin M, Gwyn K : Breast carcinoma in pregnant women : assesment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 98 : 1055-1060, 2003
- 10) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al : Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 166 (3) : 781-787, 1992
- 11) Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al : Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation : analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 83 (11) : 1143-1149, 1992
- 12) Lethaby AE, O'Neil MA, Mason BH : Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 67 (6) : 751-755, 1996
- 13) Murphy CG, Mallam D, Steun S, et al : Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 118 (13) : 3254-3549, 2012
- 14) NCCN : NCCN Guideline version 3.2012, Breast Cancer During Pregnancy.
- 15) Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al : Treatment of breast cancer during pregnancy : an observational study. *Lancet Oncol* 13 (9) : 887-896, 2012
- 16) Sutcliffe SB SB : Treatment of neoplastic disease during pregnancy : maternal and fetal effects. *Clin Invest Med* 8 (4) : 333-228, 1985
- 17) Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW : Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 16 (5) : 337-346, 1989
- 18) Ebert U, Loffler H, Kirch W : Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 74 (2) : 207-220, 1997
- 19) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al : Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 107 (6) : 1219, 2006
- 20) Ring AE, Smith IE, Jones A, et al : Chemotherapy for breast cancer during pregnancy : an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 23 (18) : 4192-4197, 2005
- 21) Germann N, Goffinet F, Goldwasser F : Anthracycline during pregnancy : embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 15 : 146-150, 2004
- 22) Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al : The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero. Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23 (16S) (June 1 Supplement), 2005 : 540, 2005
- 23) Gainford MC, Clemons M : Breast Cancer in pregnancy : are taxanes safe? *Clinical Oncol* 159 (18) : 2006, 2006
- 24) Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al : Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 35 : 215-218, 2009
- 25) Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al : Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5 : 317-319, 2004
- 26) Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al : Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 19 : 607-613, 2008
- 27) Berveiller P, Mir O : Taxanes during pregnancy : probably safe, but still to be optimized. *Oncology* 83 (4) : 239-240, 2012
- 28) Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D : Material and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy : case series and review of the literature. *Ann Oncol* 23 (12) : 3016-3023, 2012
- 29) Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF : Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 8 : 79-81, 2007
- 30) Pant S, Landon MB, Blumenfeld M : Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 26 : 1567-1569, 2008
- 31) Witzel ID, Muller V, Harps E : Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 19 : 191-192, 2008
- 32) Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al : Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status : A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol*, Dec10, 2012 [Epub ahead of print]
- 33) Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al : Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis : a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 47 (1) : 74-83, 2011
- 34) Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, et al : Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years : a GET (N) A Working Group analysis. *Cancer* 115 (22) : 5155-5165, 2009
- 35) L. JK : Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol* 13 (2) : 137-145, 2012
- 36) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation

- in cancer patients. *J Clin Oncol* 24 (18) : 2917-2931, 2006
- 37) ISFP Practice Committee : Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 29 (6) : 465-468, 2012
 - 38) 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*, 2012 Jan 24 [Epub ahead of print]
 - 39) Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA : Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 14 (5) : 1719-1729, 1996
 - 40) Pagani O, O'Neill A, Castiglione M : Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement. *Eur J Cancer* 34 (5) : 632-640, 1998
 - 41) Tamura N, Kato T, Shimizu C : Predictive factors of adjuvant therapy-related amenorrhea for patients with breast cancer. Breast Cancer Symposium 2011, Abstract 217
 - 42) 日本生殖医学会ホームページ, 「乳がん患者に対する受精卵または未受精卵の凍結保存の受け入れが可能な施設」の一覧について. <http://www.jsrm.or.jp/announce/013.html> (Accessed 2013-01-18)
 - 43) The pregnant with cancer network, Hope for two. <http://www.pregnantwithcancer.org/> (Accessed 2013-01-18)
 - 44) The Oncofertility Consortium, Pregnancy & Cancer Registry. <http://oncofertility.northwestern.edu/pregnancy-cancer-registry> (Accessed 2013-01-18)
 - 45) University HHealth Care, Cancer And Pregnancy. <http://www.cooperhealth.org/departments-programs/cancer-and-pregnancy> (Accessed 2013-01-18)
-

■ 原著 ■

若年性乳癌術後の乳房定期検査の実態

—多施設アンケート結果より—

荻谷 朗子 高橋 かおる 徳永 えり子 福内 敦
増田 慎三 大野 真司

乳癌の臨床 第27巻 第2号 (2012)
Jpn J Breast Cancer Vol.27 No.2 2012

篠原出版新社

若年性乳癌術後の乳房定期検査の実態

—多施設アンケート結果より—

荻谷 朗子*1 高橋 かおる*1 徳永 えり子*2 福内 敦*3
増田 慎三*4 大野 真司*5

The Follow-up Regimens Received by Young Breast Cancer Patients after Surgery in Japan : A Multicenter Questionnaire : Ogiya A*1, Takahashi K*1, Tokunaga E*2, Fukuuchi A*3, Masuda N*4 and Ohno S*5 (*1Department of Breast Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital, *2Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, *3Department of Breast Endocrine Surgery, Mitsui Memorial Hospital, *4Department of Surgery, Osaka National Hospital, *5Department of Breast Surgery, National Kyushu Cancer Center)

The follow-up regimens received by young breast cancer patients after surgery at different hospitals are unknown. To investigate this issue, a questionnaire was sent to certified breast cancer hospitals under the relevant committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare (collection rate, 69%). Sixteen percent of the hospitals perform original follow-up regimens for young patients, with performance rates of clinical examination, mammography, and ultrasonography being 98, 93, and 82%, respectively. Clinical examinations were performed less than six months apart in 79% of respondents, yearly mammography was performed in 85%, and yearly ultrasonography was performed in 53%. About 80% of the hospitals stopped follow-up within 10 years. For young breast cancer patients in Japanese hospitals, follow-up mammography is performed regularly, and follow-up ultrasonography is often performed. It remains necessary to assess the efficacy of ultrasonography for follow-up and to devise a screening system for surgically treated patients.

Key words : Breast cancer, Young patient, Screening

Jpn J Breast Cancer 27(2) : 165~170, 2012

はじめに

術後乳房定期検査の指針が乳癌診療ガイドラインに示されているが¹⁾、日本の各施設における術後乳房定期検査の現状は把握されていない。

平成22年度がん研究開発費による班研究「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に関する研究」班（班長：九州がんセンター大

野真司）で、若年性乳癌の術後フォローアップ方法を検討している。今回班研究の中で、若年性乳癌に対する術後乳房定期検査の日本の現状を把握することを目的に、アンケート調査を施行した。

1. 対象と方法

厚生労働省班研究の中で日本乳癌学会認定402施設にアンケート用紙を郵送しファックスでの回答を依頼した。278施設から回答を得た（回収率69%）。アンケート用紙はA4サイズの1枚とし①若年性乳癌と通常の乳癌を分けて術後乳房検査を行っているか、②術後の視触診・マンモグラフィ（MMG）・超音波検査（US）・その他の検査

*1 静岡県立静岡がんセンター 乳腺外科

*2 九州大学 消化器・総合外科

*3 三井記念病院 乳腺内分泌外科

*4 国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科

*5 九州がんセンター 乳腺科

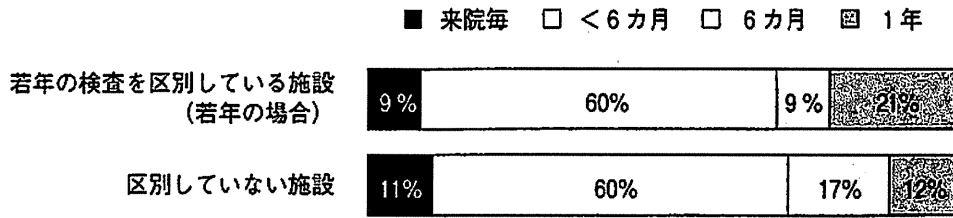


図7 術後視触診の施行間隔

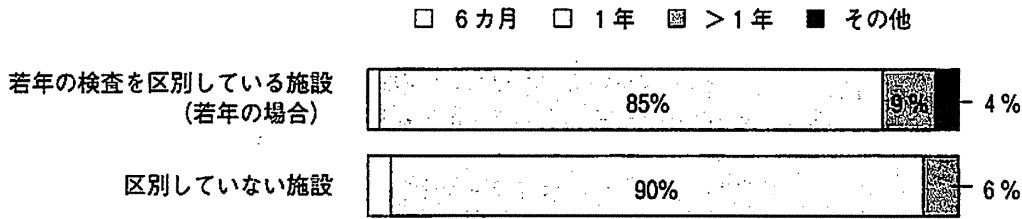


図8 術後マンモグラフィの施行間隔

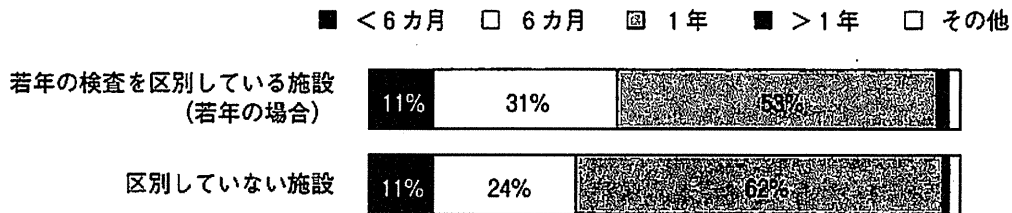


図9 術後超音波検査の施行間隔

れたので今回の検討からは除外した。検査施行間隔については視触診は若年を区別しているかしてないかにかかわらず6カ月以下が多く認められ(図7)、MMGは多くの施設が1年間隔であった(図8)。USも1年間隔がもっとも多く認められたが、若年の検査を区別している施設では42%が6カ月以下と短い間隔でUSを施行していた(図9)。視触診、MMG、USの定期検査期間は術後10年までが約80%を占めていたが、若年の検査を区別している施設では無期限の割合が若年を区別していない施設よりも高い傾向にあった(図10)。手術件数によるUSの実施割合に差は認められず、手術件数が50件未満の施設ではUSの施行間隔は6カ月以下が24%であったのに対し50件以上では40%あり、手術件数が多いほど短期間にUSが施行されていた。

3. 考察

若年性乳癌に限らず日本の術後乳房定期検査の現状を調査した報告はいまだない。今回の調査により、乳腺の診療に日常携わっている日本乳癌学会認定施設の術後乳房定期検査の現状が明らかとなった。

調査はアンケート形式を用い、アンケート用紙はA4サイズの1枚とし短時間で回答可能なデザインとした結果、69%の高い回収率を得ることができた。

文献検索した範囲内では若年性乳癌に対する術後乳房定期検査について検討を行っている報告は認められなかったが、日本の乳癌認定施設では16%が若年性を区別して独自に術後乳房定期検査を施行していることが分かった。

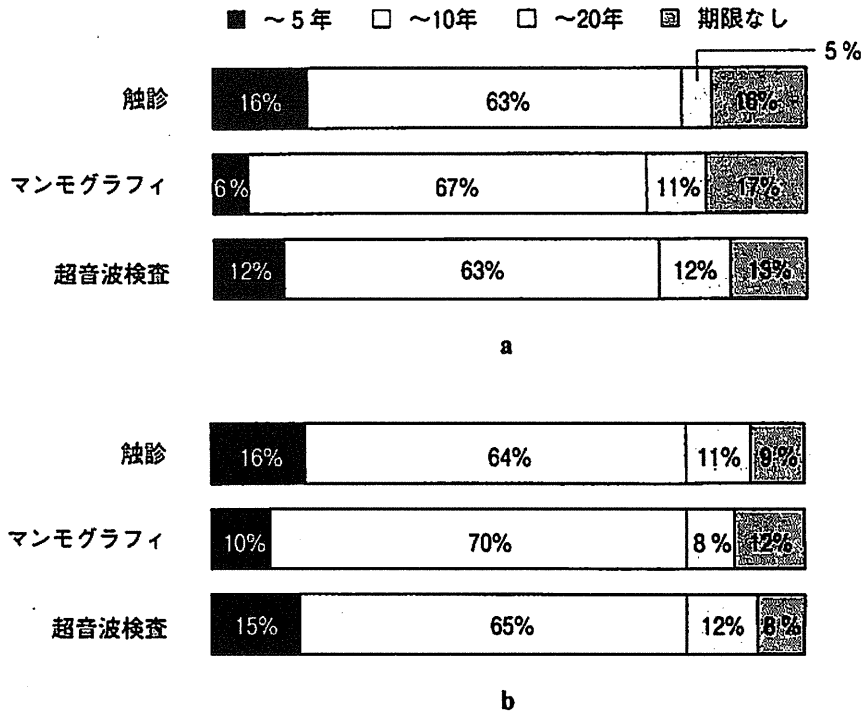


図10 各術後乳房検査の施行期間
 a: 若年の検査を区別している施設 (若年の場合)
 b: 区別していない施設

術後乳房定期検査の目的は治療可能な局所再発および対側乳癌を早期に発見することである^{1,2)}。日本の乳癌診療ガイドラインでは術後乳房定期検査として視触診を推奨グレードB, MMGを推奨グレードAと位置づけている¹⁾。現在諸外国でも一般的に行われている術後乳房定期検査はこの2つであるが、各検査の施行間隔や施行期間については世界各国のガイドラインで異なっている^{3,4)}。The National Institute for Clinical Excellenceは通院頻度に関して明記がなくMMGは術後5年までは年1回行いその後はスクリーニング施設で行うことを推奨している²⁾。日本の乳癌診療ガイドラインが準拠したThe American Society of Clinical Oncologyは最初の5年間は3から6カ月毎に来院し、その後は年に1回10年までの通院と年1回のMMGを推奨している⁵⁾。各国のガイドラインにばらつきがあるのは、予後に関与した適切な術後定期検査の施行間隔や施行期間を決定づける十分なランダム化比較試験がまだ存在しないためである^{1,3)}。

若年者のMMGの乳腺濃度は乳癌の検出率が

低下する高濃度から不均一高濃度乳腺の割合が高いが^{6,7)}、若年者に対しても93%の高い割合で術後乳房定期検査にMMGが施行されていた。施行間隔は乳癌診療ガイドラインで示されている1年間隔が85%を占めた。術後MMGの施行間隔をEuropean Society for Medical Oncologyのガイドラインでは閉経状況で分けており、閉経前では年1回、閉経後では1~2年間隔を推奨している⁸⁾。乳癌診療ガイドラインではMMGは術後乳房定期検査として推奨グレードAだが一般検診のような年齢を考慮した記載はない。一般検診では40歳未満に対するMMGは罹患率の低さと診断精度の低さから推奨されていない¹⁾。しかし術後の場合、乳癌ハイリスクや再発発見の観点から若年でも定期MMGが容認されているのが現状であろう。

術後乳房定期検査のUSについては乳癌診療ガイドラインでまったく言及されていない¹⁾。USの有用性を検証した研究がないためである。しかし日本の多施設でUSが術後乳房定期検査として施行されているのは、日本の乳腺医が再発や対側