

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
分担研究報告書

「若年早期乳癌患者に対する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」

研究分担者 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

乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠・出産の安全性、生殖医療に関するアウトカムを検証するためには、質の高いデータベースの構築が重要であり、本研究はそのようなデータベースを構築するための前向き観察研究を計画している。次年度からの症例集積の開始をめざし、本年度は、乳癌患者のがん・生殖病院間連携についての後ろ向き研究を行うとともに、多領域・多職種の関係者により乳癌患者の妊孕性に関する症例検討を実施し、エビデンスを創出するに資するデータベースを構築するにあたっての留意点を抽出した。

A. 研究目的

女性の社会進出にともなう晩婚・晩産化の影響で、乳癌と診断された時点で妊娠・出産を経験していない若年乳癌患者も少なくない。乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知られている。I期、II期であれば5年生存率は90%を超えるような時代になってきており、乳がんと診断されてからの人生をより豊かに生きたいと願う患者のニーズに応えるような形で、近年、がん治療医の中でも乳癌患者の妊娠・出産、妊孕性保持といった問題への関心が高まっている。2014年には清水らの先行研究により作成した診療ガイドライン

「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」（金原出版）が刊行された。しかし乳癌患者の妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスが不足しており、国内外の研究者が臨床研究に取り組んでいる。

妊娠・出産に関する意思決定は、医学的エビデンスのみによるわけではない。患者個人の価値観や、患者の置かれた社会経済的状況に大きく依存する。したがって、乳癌患者の妊孕性に関する介入の多くは、ランダム化比較試験での検証が不可能であり、様々な症例の経験を前向きのデータベース（レジストリー）を構

築し、背景因子を調整した解析を行うのが最適な方法論と考えられる。例えば、挙児希望のあるホルモン受容体陽性乳癌患者が妊娠・出産のために術後ホルモン療法を中断することの安全性を検討する POSITIVE 試験が Breast Intergroup (BIG) の前向きグローバル研究として 2014 年より症例集積を開始している。本試験には、国内からも Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) が参画している。

一方、我々は POSITIVE 試験の対象となる患者を含め幅広く癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムを検証するための、がん治療医と生殖医療医の参加する前向き観察研究を計画している。

今年度は、本観察研究に対するニーズ、実行可能性、観察研究の研究計画上で修正が必要な項目を検討するため、以下の 2 つの検討を行った。

(1) 乳癌患者のがん・生殖病院間連携についての後方視的検討

(2) 多領域・多職種による実診療の症例をモデルケースとしたケーススタディ

B. 研究方法

(1) 乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後方視的検討

2007 年 1 月から 2015 年 11 月までに国立がん研究センター中央病院から聖路加国際病院生殖医療センターに紹介した乳がん患者を対象に、カルテ調査による後方視的検討を行った。

(2) 多領域・多職種によるケーススタディ

「がんと生殖に関するシンポジウム

2017 乳がん患者の妊娠・出産ーエビデンスから実践へー」は、平成 29 年 3 月 5 日 (日) に東京・サンケイプラザホールにて開催された。当日の参加者は 360 人であった。症例検討は、「治療 (術後ホルモン療法) の中止」「HBOC 症例」「胚移植」「ハイリスク例/再発例に対する適応」の 4 つのテーマについて行った。乳癌治療医が司会とケースプレゼンテーションを行い、パネリストとして、生殖医療医、看護師、乳がんサバイバー、倫理専門家 4 名が登壇した。短時間でのケースプレゼンテーションのあと、各症例についての自由討論を 30-40 分程度実施した。ケーススタディに参加したパネリストにより、会場からの発言も含めた症例の振り返りを行った。

(倫理面への配慮)

本研究で実施した後方視的検討および計画の前向き研究計画は、いずれも人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

C. 研究結果

(1) 乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後方視的検討

2008 年 4 月 1 日から 2015 年 11 月 30 日までに国立がん研究センター中央病院から聖路加国際病院生殖医療センターに紹介した患者は合計 47 人で、その後も当院で治療を継続したものは 37 人であった。この 37 人の治療継続患者の年齢は平均 36 (28-49) 歳、既婚者 19 人、未婚者 18 人で、全例が子供を有していなかった。乳癌の病期は I 期 10 人、II 期 23 人、III 期 4 人で、ホルモン感受性陽性患者が 31 人、HER2 陽性患者は 7 人であった。全例で乳房手術が施行されており、内分泌

療法を行った者は 25 人、化学療法を行った者は 26 人であった。

診断から生殖医療センターを受診するまでの期間は平均 186 (2-1478) 日で、当院から生殖医療センター受診までは平均 6 (0-67) 日であった。生殖医療センター受診後に、卵子凍結または胚凍結の妊孕性温存を実施した患者は 20 人 (54%) で、その後、妊娠した患者は 2 人 (5.4%) で 2 人とも生児獲得に至った。

生殖医療センター受診後に薬物療法を予定している患者において、薬物療法開始までに要した期間は平均 49 (4-340) 日で、妊孕性温存法を実施した患者では平均 81 日、妊孕性温存を実施しなかった患者では平均 20 日であった。

乳癌治療の遅れに関連する因子として、化学療法の非実施が抽出された($p=0.007$)。

(2) 多領域・多職種によるケーススタディ

ケーススタディの振り返りの結果を(別紙1)に示す。以下、本稿では主要なディスカッションポイントのみを示す：

- ① 挙児希望のための術後ホルモン療法の中止
再発リスクに関する情報提供のしかた、年齢の上限とホルモン療法を中断する期間、家族の理解と不妊治療以外の選択肢
- ② HBOC 症例の妊孕性温存
遺伝情報をパートナーや家族にどこまで伝えるか、遺伝情報を他の医療機関に伝達することの妥当性、着床前診断の適応、HBOC に配慮した妊娠・出産の計画
- ③ 凍結胚の移植
術後ホルモン療法を中断する際に再

発転移検索を行う必要性、ART の安全性・児の獲得の可能性、授乳について、第2子を希望した場合の対応

④ 再発例に対する適応

自己決定権と児の福祉の葛藤、意思決定のプロセスの適正性

D. 考察

乳癌患者におけるがん・生殖病院間連携の検討では、紹介から生殖医療センター受診までの期間は平均 6 日と円滑な医療連携が行われていた一方で、乳癌の診断から生殖医療センター受診までに約 6 カ月経過しており、改善を要する。がん診療施設内での妊孕性に関する早期の情報提供と、情報提供後の意思決定の支援の充実が必要と考えられた。

多領域・多職種によるケーススタディでは、生殖年齢としては高齢の患者、遺伝性腫瘍の患者、生命予後が相対的に不良と考えられる患者などにおける多角的な検討が行われた。乳癌患者の妊孕性に関するエビデンスの創出に資するデータベースを構築するには、データベース作成時点で、可能な限り包括的なデータ抽出と、長期のフォローアップ、生殖医療医との密な連携が必要と考えられた。

E. 結論

本年度は、乳癌患者の生殖に関する病院間連携についての後ろ向き研究を行うとともに、多領域・多職種の関係者により乳癌患者の妊孕性に関する症例検討を実施し、エビデンスを創出するに資するデータベースを構築するにあたっての留意点を抽出した。本年度の成果にもとづき、次年度より前向き観察研究の研究計画を確定し、症例登録を開始する予定で

ある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

清水千佳子。若年成人がん患者の支援。癌と化学療法 2017 ; 44 : 24-27.

河知あすか、清水千佳子。抗がん剤治療後のフォローアップ①：治療がひと段落した「がんサバイバー」の身体症状と社会生活。ホスピタリスト 2016 ; 4 巻 3 号 Page 483-489.

2. 学会発表

北野 敦子, 清水 千佳子, 加藤 友康, 塩田 恭子, 秋谷 文, 百枝 幹雄, 藤原 康弘がん

専門病院におけるがん・生殖病院連携の実際と今後の展望 充実したがん・生殖連携に向けたモデル開発。第 24 回日本乳癌学会総会プログラム抄録集 Page352(2016.06)

Kitano A, Shimizu C. Factors associated with treatment delay in women with primary breast cancer who were referred to reproductive specialist. The 2nd Asian Breast Cancer Conference (2016.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(別紙1)

がんと生殖に関するシンポジウム 2017

乳がん患者の妊娠・出産 —エビデンスから実践へ— 2017年3月5日(日)

ケーススタディ

症例1 治療の中止

Discussion Point1

baseline の再発 risk が低い症例。予後の数字は患者にどうひびくのか？

- 数字が低ければ生殖医療医としては少しやりやすくなる感じ。ただし治療開始前に何らかのインフォメーションを患者にも与えるべきだし、できればその時点で生殖治療医にも話ができればよい。
- でも、ライフスタイルや家族関係が治療中に変化することもよくあることなので、難しい場合もある
- 何歳まで、中止・中断を許可するのは難しい問題。

Discussion Point 2

ホルモン療法を中断する期間に limit を設けたほうがよいのではないか？

- ただ漫然とやっけていてもどんどん妊娠するチャンスは低い。中断して比較的早期に紹介があれば時間がより有効に使えるかも。中断する前に生殖医に相談が必要かも。
- 期間をリミットとするのか、年齢をリミットとするのか。
- あくまでも”中断”として、中断後に治療を再開するというのを前提としては？
- 癌治療医としては、もう妊娠のチャンスは限りなく低いのでやめたら、とはいいいにくい。
- 生殖医療医も途中で施設を変えられたりしたら、どうなっているのか、どうなってきたのかわかりにくい。がん治療医側で情報の集約が必要か。

- 排卵誘発がL E Tでいいのか、もう一度検討が必要では？
- 年齢が重なるごとに成功率は低くなることを含め、最初にある程度の時間的条件を提供することが大切。

Discussion Point 3

家族はどの程度理解できているのか？

- 治療をやめたいということはパートナーにとっても重要な問題なので、一緒に来ていただくことが大切。別々に話すという設定もありか。
- パートナーもがん治療中断のリスクを知る方がよいでしょう。
- ライフヒストリーの中での議論が重要。
- 本人だけではなく、家族や配偶者の血縁者などが子を求めている可能性もあり、家族を含めての議論やケアが重要。
- <これだけやっても無理だった>という納得感やセルフエスティームが重要。
- 不妊治療をやめることができないことも女性にとってはつらい問題。新たな価値の形成も含めて、継続的なサバイバーシップ支援の視点も大切。
- 特別養子縁組の話は本来はこの症例で議論されるべきでした。。。

症例2 HBOC 症例の妊孕性温存

Discussion Point1

- ・ 遺伝情報を、パートナーや家族にどこまで伝えるべきか？
- がん治療医は母親と来ていてなかなか深い話に突っ込めなかった。
- 看護師さんの立場としてもなかなかがんの治療の現場でそこまで踏み込めないという現状はあるしがん治療の現場にはパートナーがこないが、生殖の現場で一緒に来るといのはよくあること。
- でも本当であれば受精卵でとっておくということは 50%の遺伝の確率があるということも含めパートナーに伝えるべきだし、それをがん治療医が把握していないことは問題であると。でも、実際のところ、患者さんが相手に伝えないことを希望した場合に、事実婚ではあっても法律上結婚していないパートナーにこちら側が伝えていいのかという問題もあるし、姑なんかには確実に伝えることはできないだろうという難しさが

ある。

- 病気が原因でパートナーが結婚に踏み切ったり、それが別れの原因になることもあって、男女の仲は難しい。
- 本人がパートナーに開示することを希望しない限りは、医療者から開示することはできないのではないかと

Discussion Point 2

遺伝情報を、他の医療機関に出すことは妥当か？院内での開示方法について？

- また、がん治療医から BRCA やパートナーへのアセスメントが漏れないようにがん治療医からの紹介状もある程度必要な記載項目（ひな形）を決めておく必要がある。
- 他施設ではそのままカルテに書いてしまっているという声も
- 当院の現状としてはカルテに、施設の関係者がわかるような表記にしている。
- 遺伝のカルテは別にあるが完全に isolate してしまうと、治療に不利益が生じるのでなんらかの方法で情報共有が必要。
- 生殖医療機関に医療者から知らせることは必須なのか。

Discussion Point 3

遺伝性乳がん卵巣がん症候群に対する着床前診断の適応について

- 遺伝的体質を持つ子供たちは自己肯定感が高いというデータもある。遺伝情報は患者・家族にとって必ずしも **negative** な情報とはいえない。親子の関わりが大切。
- PGD は提案してもよいのではないかと？海外ではそういう動向もあり、説明しなきゃいけない、日本も将来的には無視していくわけにはいかない、という望月先生の意見。
- でも日本でそういうことをするとほかの遺伝性疾患はどうなるんだ、という問題もあるし。遺伝の世界では、現状としてはかなりの非難的になるだろうというところがある。
- HBOC ということはアメリカなどでは個人の個性として前向きにとらえるようになってきている。マイナスとしてとらえるのではなくて、前向きにとらえる人も多いのでそういう方向でのカウンセリングも必要と。
- がんと心理についてのカウンセラーさんも必要なのではないかと。
- 自然妊娠 vsART

- 5個から1個、生命を選ぶということに対する心の支援が必要
- ランダムに受精卵を戻すことが正しいことなのか？

Discussion Point 4

HBOC を考慮した妊娠・出産の計画について

- 31歳と若いので十分に自然妊娠は望めるが早い段階で妊娠が望まれるし、子供も2人欲しいなどの希望がある場合もあり
- 自然妊娠を行う場合には期間を決めて、その期間が無理であればARTで妊娠をトライする
- また、再発期間最低2年ということであれば治療終了後、排卵があることを確認してもっと卵子を取っておいて準備をして待っていることでもいいかもしれない。
- 卵子を追加でとった後に、妊娠する前にRRSOをして妊娠を行うことは考えないか？
- ホルモン補充療法を行うことでTNBCではあるが乳がんに影響あるか？
→ホルモンの補充をして妊娠を継続する場合は、自然なエストロゲン値にもっていただけなので乳がんには影響がないと考えられるが、この患者さんにとっては、妊娠をしてから卵巣をとるのでまだ時間的にも余裕があるし患者さんはRRSOをして・・・というのは受け入れられないのではないかと思うと。
- 5個の受精卵と聞くと、生殖医療側はもっととれるんじゃないかって思ってる人もたくさんいる。
- 生殖医は結構ガンガン行きたがるがなかなかそれで患者さんが引いてしまうこともある。
- RRSOを行った場合のホルモン補充についても留意する必要があるのではないか（生理的レベルであるのでよい？）
- ARTをすることと、自然妊娠をすることは同じではないのではないか？（自然妊娠は薬物療法の暴露を受けた卵が受精することになる）
- PARP治療後のウォッシュアウトに関するエビデンス

症例3 胚移植

Discussion Point1

- ・ 内分泌療法中断の妥当性と最近の動向は？

内分泌治療中断する際に、再発転移検索はすべきか？

- 提示した症例では **POSITIVE** 試験の想定よりも長く **TAM** 治療が入っており、タイミングとして治療中断を考慮するのは良いだろう
- 移植前に再発の有無を確認する検査をすべきかどうか？
- 出産がゴールではない。
- 内分泌治療中断する際に、再発転移検索をすべきかという会場の手上げで、乳腺科医から多くの賛成意見を認めた。
- 治療中、治療後経過観察中の再発転移検索は予後の延長を **endpoint** とした際に有用性が示されなかったから、積極的にすべきではないということになっている。治療を中断して妊娠出産を試みる場合に関する検討はされておらず、**evidence** もない。出産することは一つのゴールに過ぎず、その先に子供を育て生きてゆくことまで考えるのであれば、医療者は再発転移検索をむしろ積極的にやるべきと考える。
- 胚を戻す年齢に制限はあるのか？
- なぜあと 1 年半継続したくないのかその背景にあるものを話し合うこと重要ではないか。

Discussion Point 2

ART の安全性は？

- 初期胚なので生児産まで至る可能性は高くない、11 個でも少ない。
- (他のセッションでの話として、20 個くらいは取っておきたい、という意見があった)
- **letrozole** : 日本人での用量の妥当性、**progesterone** レベルが上がることへの懸念があり、ぜひ日本での **evidence** を構築すべきだ ⇒ 直先生より、臨床試験が計画されており、協力頂きたい。
- 治療を中断して妊娠・出産を考える場合、凍結胚を用いるべきか？自然妊娠に挑戦することは許容できるか？(本人たちのイメージにもよる)一例目の状況に陥らない様に、時期を決めてあげるのが良いだろう。

Discussion Point 3

出産後の TAM 再開の時期は？ 授乳はどうするか？ 2 人目がほしいといわれたら？

- 初乳をあげた方が良いという意見や、出すのも大変止めるのも大変という意見もありで、どちらが優るということにはならなかった
- 母乳の件ですが、母乳文化が日本にはあるが、「母乳以外の母親としての役割を提供、提案することが大切」と助産師さんがお話しされていました。
- TAM 再開の時期もまだ議論できるほど根拠が見当たらないのが現状といった会場の印象であった。
- もう一人、子供を作りたいといわれたらどう考えるか？ 1 人いるからもういいでしょう、とは言えない。チームでの取り組みが既にできており、それぞれの立場から意見を伝え患者家族と一緒に議論するプロセスを持つことが求められる。
- 桜井さんより、特別養子縁組の話題提供があった。生物学的に子が持てない場合も少なくない。その際社会として子を持つ方法も、選択肢にあって良いのではないか。養子縁組の際、**cancer survivor** であっても親として認められる様になった。
- ピアサポートとして、家族間での調整すべき課題の整理、産まないという選択を肯定する支援が可能。価値観を押し付けるのは不可、研修が必要。
- 次のハイリスク症例とも重なりますが、子の福祉、子を育てる親としての責務の重要性もあり、答えのない世界ではある。

症例 4 再発例に対する適応

Discussion Point 1

求められるのは患者の自己決定権か？ 子どもの福祉か？

- ゴールは子供の福祉：本人の病識はあるのか、夫や親はどう考えているか
- 予後伝えることが大事
- 生殖側としては、患者さんが来たら「できない」とは言えない。生殖側ではきめられない。
- ピアサポート：自分の考えを押し付けず、夫婦間のコミュニケーションをサポートする
- 「既にひとり子供がいる」ということで情報提供がなされなかったケース⇒「転移・再発をしている」含め、医療従事者の先入観によって情報が与えられないことは避けたい

- ハイリスク症例で子を設ける場合、その子どもが親の死に直面する可能性があることに留意し、子ども支援の観点も大切にしないといけない（フロアからの意見）
- いずれにしてもハーセプチンのウォッシュアウト期間があるため、その期間に転移巣の動向を注意深く観察しながら、患者と家族の意向を確認していつてはどうか
- 生存期間 median6年というものを母親の存在としてどのように解釈するかは、個人によって異なる。
- いち医療者と患者家族だけで話し合うのではなく、どのように意思決定に至ったか、素のプロセスを複数で共有していくことやナラティブに記述することが合意形成のプロセスとして重要なのではないか。
- 医療者の多様な考えを当事者に戻すことが大切

全体を通してその他の意見

- 患者は妊孕性温存をするかどうかの意思決定をした後に、どちらの判断をしてもずっと悩み、迷いながら治療を受けている。一次的ではなく、継続的な支援を求めている
- 個人的な感想ですが、代理母などの議論もでてくるのだろうなと思いました。
- 「医療者がこれだけ考えていること～」という患者の声は、そういった支援が行き届いていない現状を意味しています。医師ごとにもどこまで話しをしているかは微妙に分かれると思いますし、地方にいけばなおのこと環境が違うと思います。「そういうことはオンコロジーでやって」ではなく、共有していくことが大切だと思いました。この差を埋めるための努力はどうしたら良いのかなと考えています。この会にきた医療関係者ではない人たちが課題だと思います。
- (cancer survivor から) 医療者が真剣に考え、医療者も葛藤していることを知らなかった。このことを患者に伝えてほしい。