



厚生労働科学研究 がん対策推進総合研究事業
若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した
妊孕性温存に関する心理支援体制の構築



若年乳がん患者の妊孕性温存に関する心理支援セミナー
2017/01/29

@横浜情報文化センター 6階 情文ホール

乳がん治療における生殖医療



聖マリアンナ医科大学

乳腺・内分泌外科

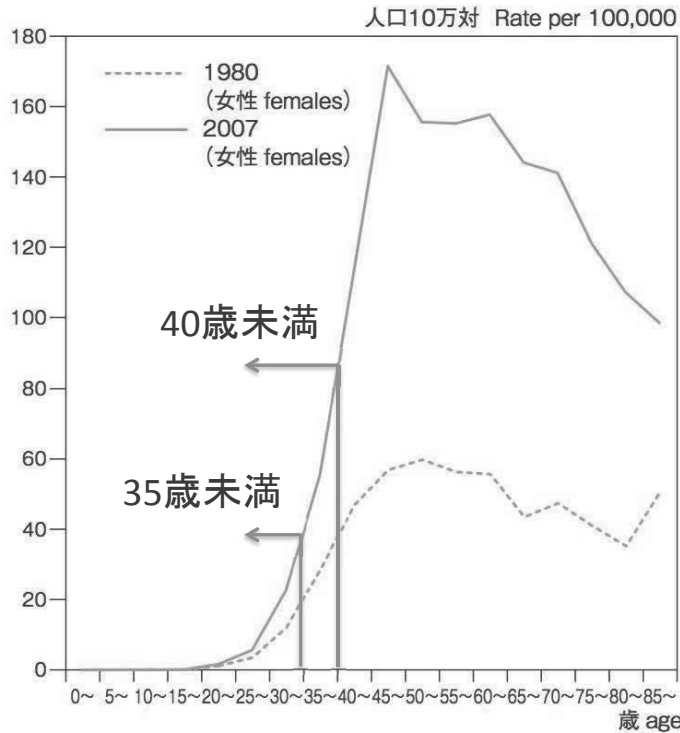
津川 浩一郎



本日お話しすること

- 若年性乳癌
- 乳癌治療方針の選択方法 (Stage and Subtype)
- 化学療法 (化学療法剤と卵巣機能抑制)
- 内分泌療法 (内分泌療法剤と治療期間)
- 適応に関する問題点 (遺伝性乳癌卵巣癌症候群、浸潤性小葉癌など)
- 当院での取り組み

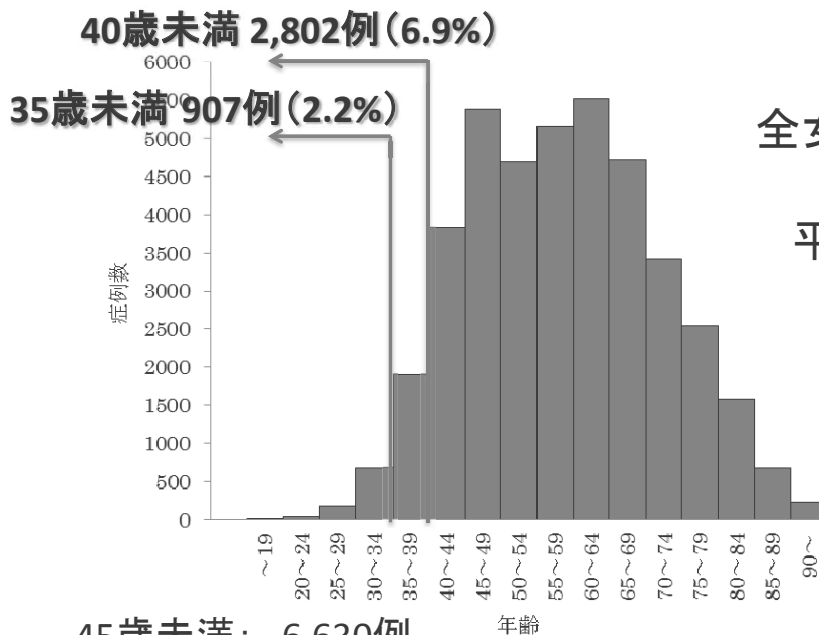
若年性乳癌



年齢階級別がん罹患率推移
(1980年、2007年)

がん情報サービス
<http://ganjoho.jp/>

若年性乳癌



2009年次
全女性乳癌症例
40,621例
平均 57.8歳

45歳未満: 6,630例
50歳未満: 12,009例

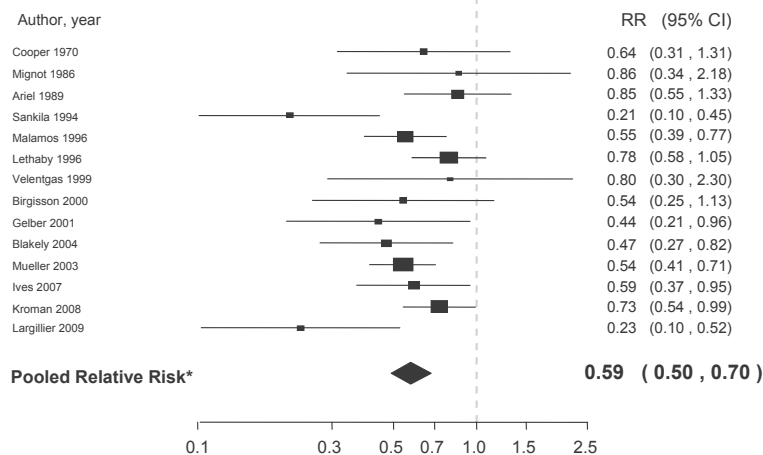
日本乳癌学会編 全国乳がん患者登録調査報告
2009年次症例

若年性乳癌のQOLで考慮すべきこと

- 治療後の妊孕性: 妊娠・出産の可能性、妊娠と予後
- 妊娠・授乳期の乳癌
- 検診システム
- 遺伝: 新規乳癌の発生、卵巣癌、他癌のリスク
- 予後: 再発、新たな乳癌
- 性生活: 治療に伴う変化、再開、パートナーとの関係
- 仕事: 継続、休職、再就職、
- 子供: 子供への精神社会的影響
- 各種治療の長期的影響

乳癌治療後の妊娠は生命予後を悪くしない

Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies



Q test for Heterogeneity=22.8 (p=0.04), df=13 I²=43.1

*Mixed effect model: estimates adjusted for the heterogeneity between studies

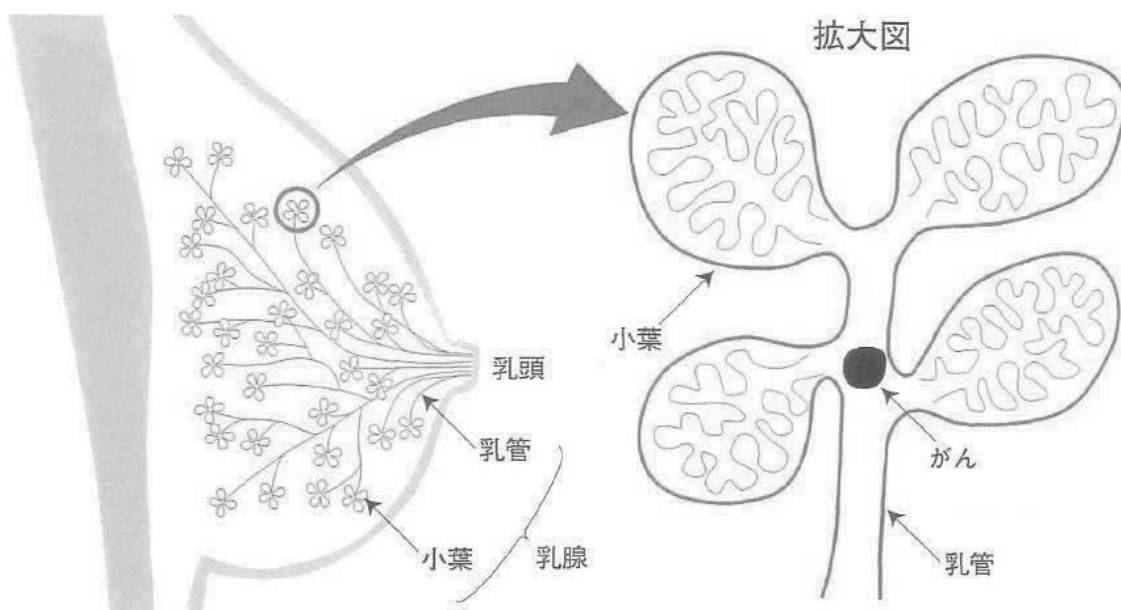
Healthy Mother Effect !!

Azim Jr HA, et al.: EJC 2011

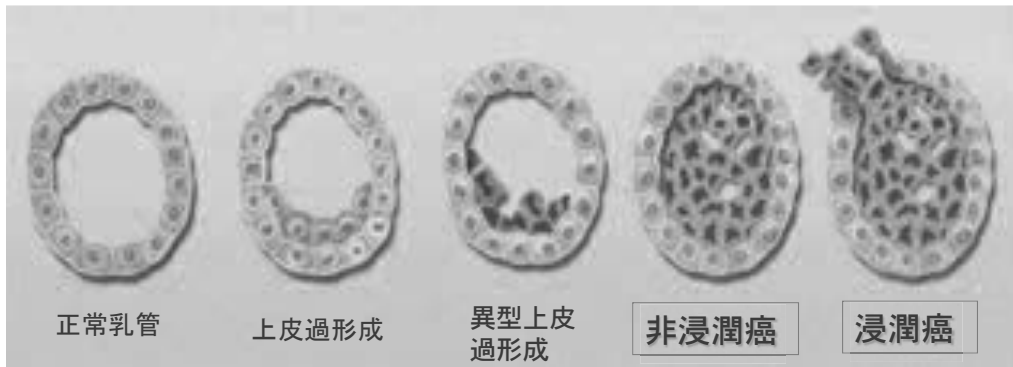
乳癌の治療方針を決める 2つの Key Words

- Stage (ステージ、進行度)
- Subtype (サブタイプ)

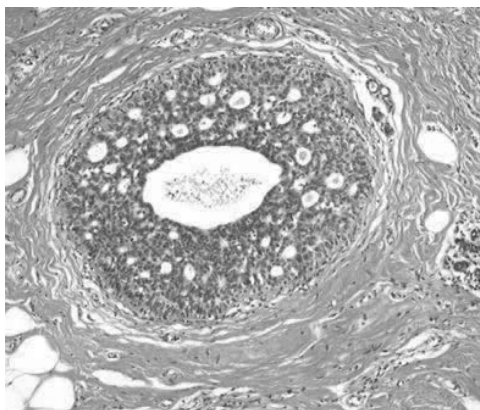
乳癌の発生



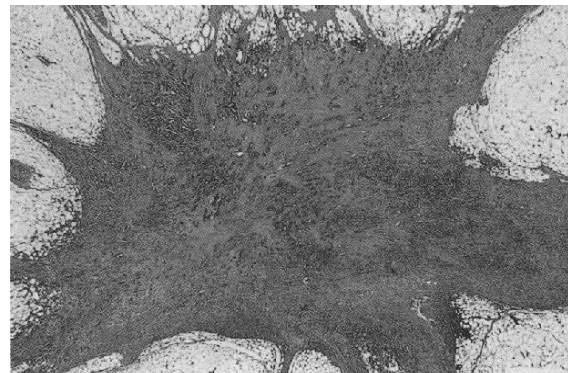
乳癌の発生と進展

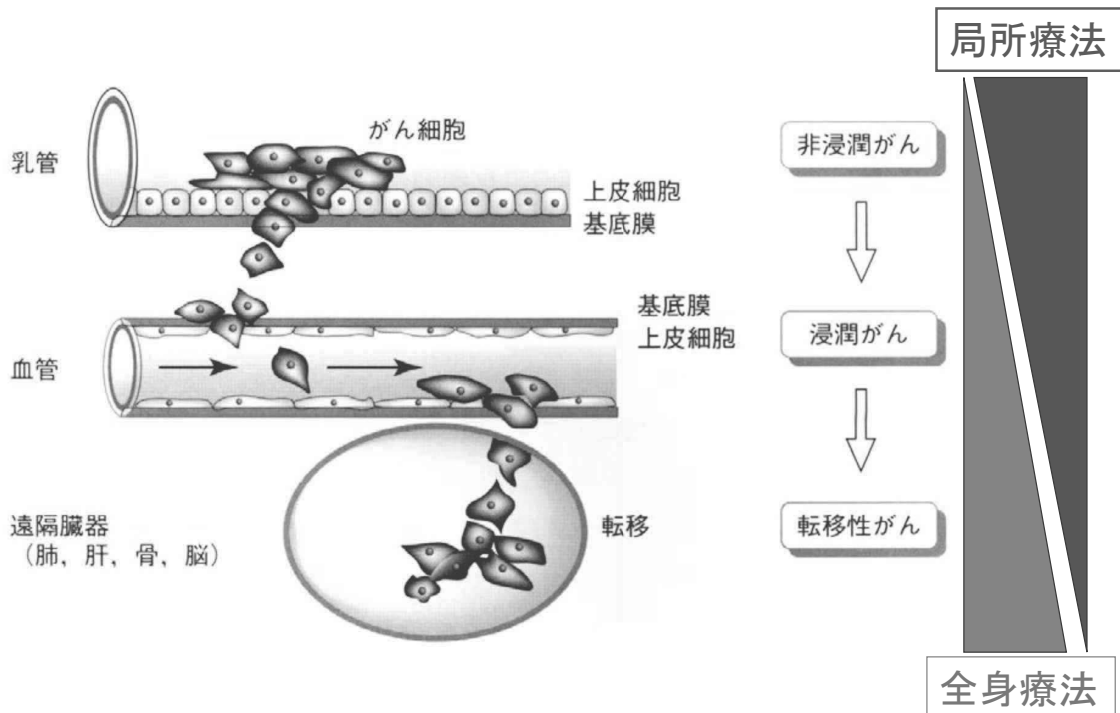


非浸潤癌



浸潤癌





乳癌のステージ TNM分類

病期 (ステージ) 分類 (TNM分類)

		T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0	✕		▨	▩	■
	N1	▨	▨	▩	▩	■
	N2	▨	▨	▩	▩	■
	N3	▨	▨	▩	▩	■
M1		■	■	■	■	■

病期 (ステージ)

0 非浸潤がん

該当せず ✕

I □

IIA ▨

IIB ▩

IIIA ▨

IIIB ■

IIIC ▨

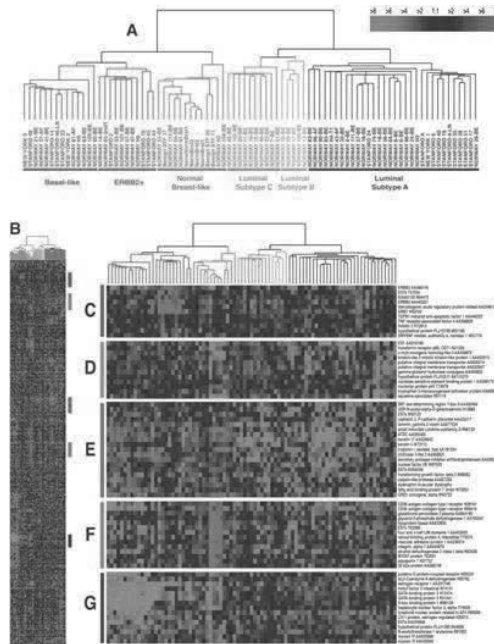
IV ■

浸潤がん

進行乳がん

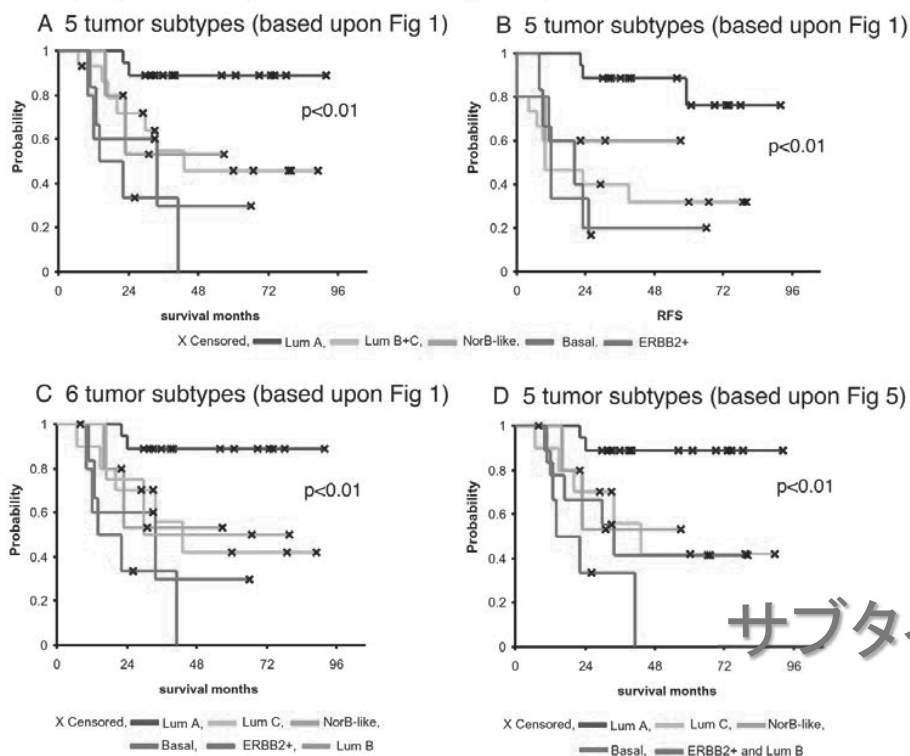
(日本乳癌学会編「乳癌取り扱い規約 第17版」より)

Gene expression patterns of 85 experimental samples representing 78 carcinomas, three benign tumors, and four normal tissues, analyzed by hierarchical clustering using the 476 cDNA intrinsic clone set.



Sørlie T et al. PNAS 2001;98:10869-10874

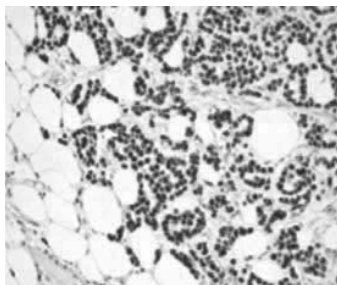
Overall and relapse-free survival analysis of the 49 breast cancer patients, uniformly treated in a prospective study, based on different gene expression classification.



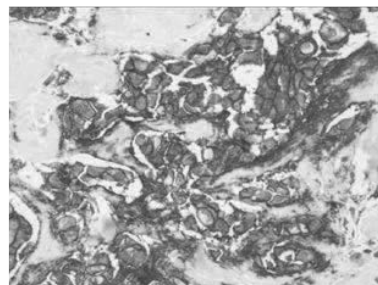
乳癌組織におけるBiomarker検索 ER、PgR、HER2

- ホルモンレセプター：エストロゲンレセプター (ER) /
プロゲステロンレセプター (PgR)
→ 内分泌療法の効果予測
- HER2 (免疫組織染色、FISH)
→ トラスツズマブ(ハーセプチン)の効果予測

<免疫組織染色法>



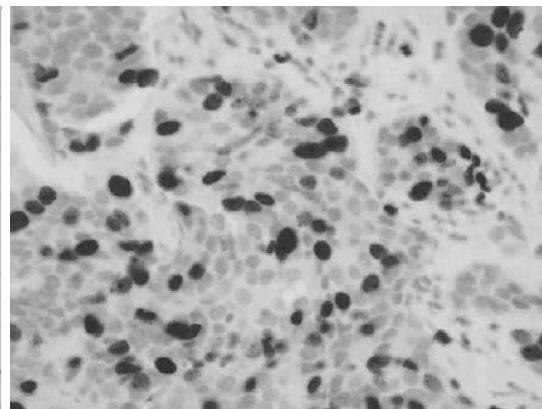
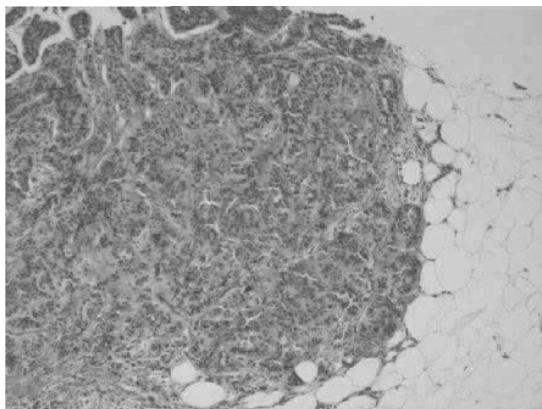
ER(エストロゲンレセプター)



HER2蛋白

15

増殖マーカー Ki-67測定



増殖能の判定

MIB1 index

St. Gallen 2009

Low: $\leq 15\%$, Intermediate: 16~30%, High: $>30\%$

St. Gallen 2011

Cut-off 14%

16

乳がんのサブタイプ (nearly equal)

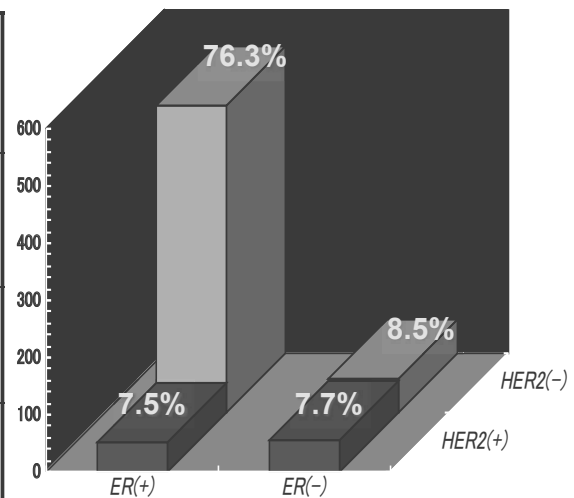


	ER (+)	ER (-)
HER2 (-)	'Luminal A' 'Luminal B (HER2-)'	'Triple negative' ('Basal-like')
HER2 (+)	'Luminal B (HER2+)'	'HER2-type'

手術症例における 乳癌サブタイプの割合



	ER (+) (Allred 3-8)	ER (-) (Allred 0-2)	
HER2 (-)	537 (76.3%)	60 (8.5%)	597 (84.8%)
HER2 (+)	53 (7.5%)	54 (7.7%)	107 (15.2%)
	590 (83.8%)	114 (16.2%)	704



2009 @St. Luke's International Hospital

■ HER2(+) □ HER2(-)

術前・術後薬物治療の選択 St. Gallen 2009, 2011

	ER (+)	ER (-)
HER2 (-)	ET (consider adding CT for high risk) ³	CT
HER2 (+)	ET + Trastuzumab ⁴ + CT ⁵	Trastuzumab ⁴ + CT

ET: 内分泌療法、CT: 化学療法

3. Addition of chemo based on ER level and risk

4. Trastuzumab not standard in N – ve T < 1cm

5. No trial evidence for trastuzumab w/o chemo

ER(+)/HER2(-) 症例に対して化学療法の追加を 考慮する因子

	化学・内分泌療法 の相対的適応	決定する上で有用 でない因子	内分泌療法単独 の相対的適応
臨床病理学的特徴			
ERおよびPgR	ERおよびPgRレベルがより低値		ERおよびPgRレベルがより高値
組織学的grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
増殖	高	中	低
腋窩リンパ節転移	陽性(4個以上の転移リンパ節)	陽性(1~3個の転移リンパ節)	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤(PVI)	広範なPVIあり		広範なPVIなし
病学的腫瘍(pT)径	>5cm	2.1-5cm	≤2cm
患者の選好	使用可能な治療法はすべて用いてほしい		化学療法に関連した副作用は避けてほしい
多遺伝子発現解析法 遺伝子サイン	高スコア	中スコア	低スコア

Goldhirsch A. et al: Ann Oncol 2009, 20 1319-1329

Oncotype DX® 21-Gene Recurrence Score (RS) Assay

16 Cancer and 5 Reference Genes From 3 Studies

PROLIFERATION

- Ki-67
- STK15
- Survivin
- Cyclin B1
- MYBL2

ESTROGEN

- ER
- PR
- Bcl2
- SCUBE2

GSTM1 **BAG1**

INVASION

- Stromelysin 3
- Cathepsin L2

HER2

- GRB7
- HER2

CD68

REFERENCE

- Beta-actin
- GAPDH
- RPLPO
- GUS
- TFRC

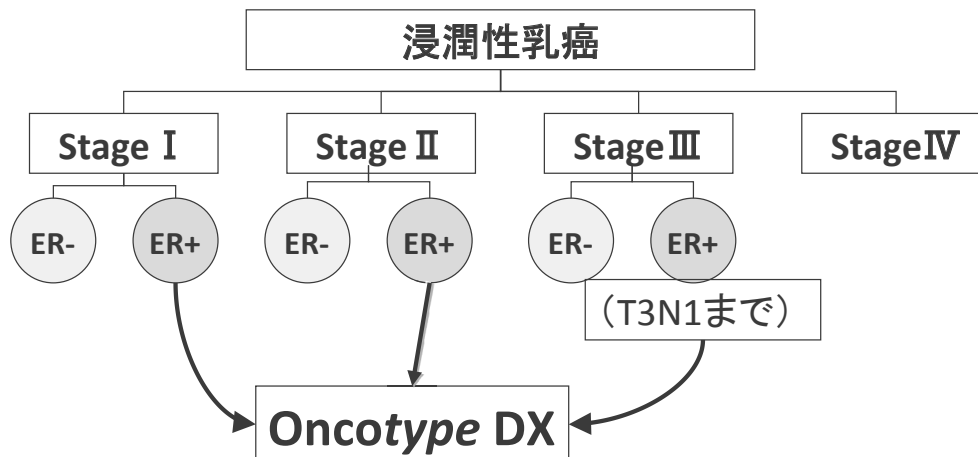
$$RS = + 0.47 \times \text{HER2 Group Score} - 0.34 \times \text{ER Group Score} + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} + 0.05 \times \text{CD68} - 0.08 \times \text{GSTM1} - 0.07 \times \text{BAG1}$$

Category	RS (0 -100)
Low risk	RS <18
Intermediate risk	RS 18 - 30
High risk	RS ≥ 31

Paik et al. N Engl J Med. 2004;351:2817-2826.

Oncotype DX の適応症例

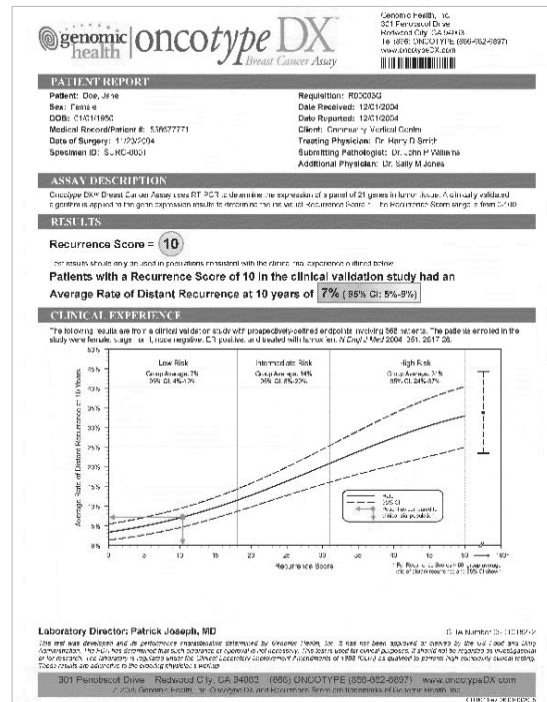
- 病期: I~III
- エストロゲン受容体陽性
- HER2受容体陰性
- リンパ節転移陰性(陽性の場合は、閉経後)



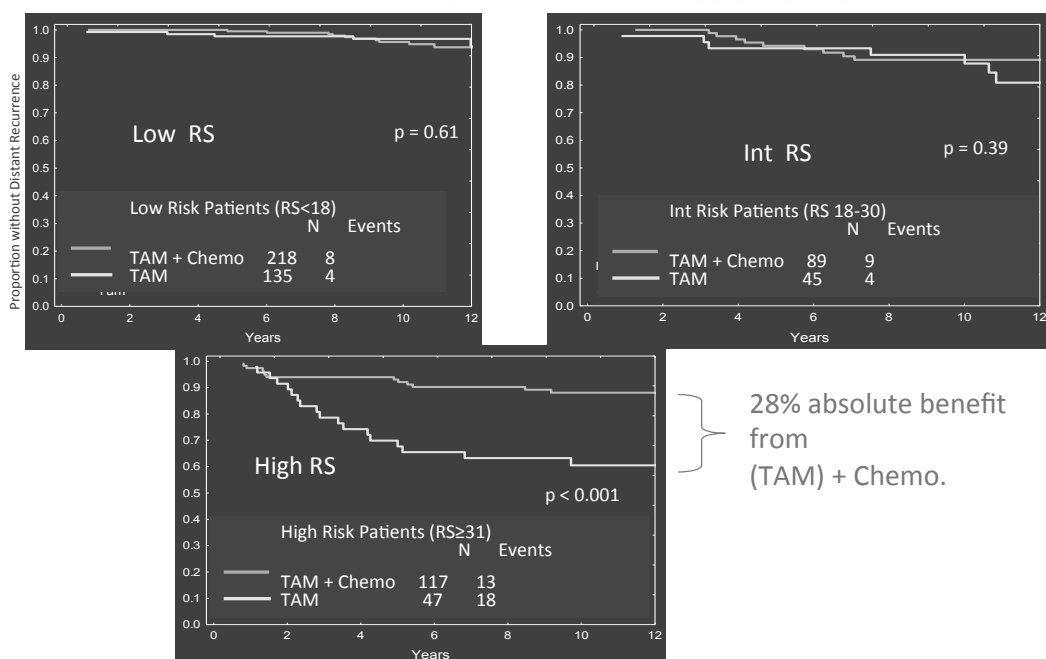
Oncotype DX® Patient Report



- The patient report includes:
 - Recurrence Score® (RS)
 - Average 10-year distant recurrence rate for that RS
 - Graph of 10-year recurrence risk as a function of RS in tamoxifen-treated patients
- The report is sent to:
 - Treating physician
 - Submitting pathologist

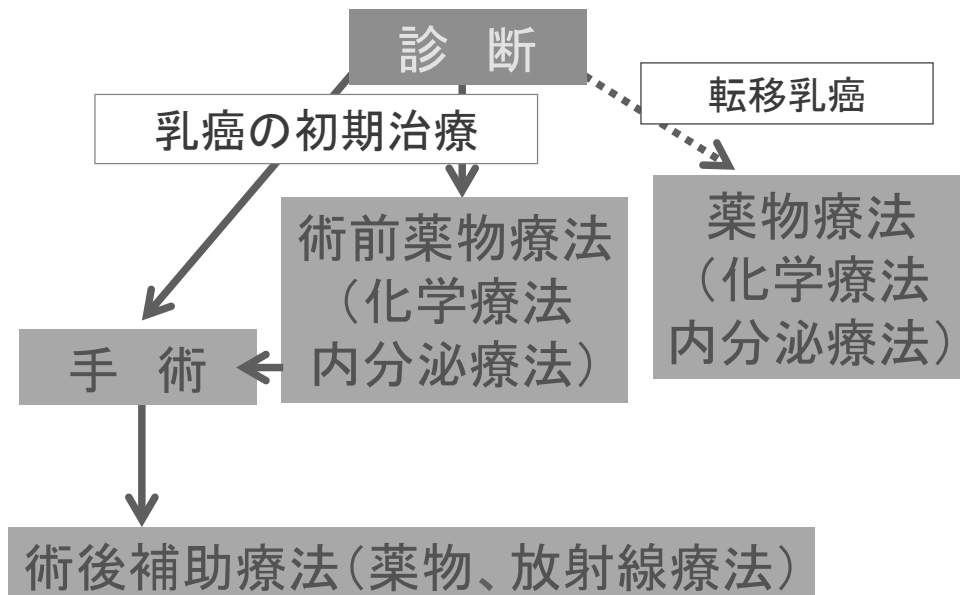


NSABP B-20 Results: TAM vs TAM + Chemo.



Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006.

乳癌治療の大まかな流れ



卵巣機能障害に影響を与える因子

- 使用化学療法剤の種類、投与量、回数、期間
- 化学療法開始時の年齢
- 術後内分泌療法の有無
- 初経年齢
- 喫煙

抗癌剤と卵巣機能障害

関連あり	おそらく関連あり	おそらく関連なし
<ul style="list-style-type: none"> ・シクロフォスファミド ・ブスルファン ・塩酸プロカルバジン ・クロラムブチル 	<ul style="list-style-type: none"> ・ドキシソルビシン ・ビンブラスチン ・Ara-C ・シスプラチン ・VP-16 ・ドセタキセル ・パクリタキセル 	<ul style="list-style-type: none"> ・メソトレキセート ・フルオロウラシル ・6-メルカプトプリン ・ビンクリスチン ・ブレオマイシン ・アクチノマイシンD ・トラスツズマブ ・ラパチニブ

Knobf MT et al. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors : *Oncologist* 2006 ; 11 : 96-110 一部改変

American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients

Chemotherapy Induced Amenorrhea (CIA)

- Estimated risk of Permanent Amenorrhea in Adjuvant chemotherapy regimens for breast cancer
- High risk (>80%)
CMF, CAF and CEF x 6 cycles in ≥ 40 y/o
- Intermediate risk
CMF, CAF and CEF x 6 cycles in 30-39 y/o
AC and EC x 4 cycles in ≥ 40 y/o
Taxane-containing combinations
- Low risk (<20%) or no risk
CMF, CAF and CEF x 6 cycles in <30 y/o
AC and EC x 4 cycles in <40 y/o

Lee et al. *JCO* 2006

月経回復率

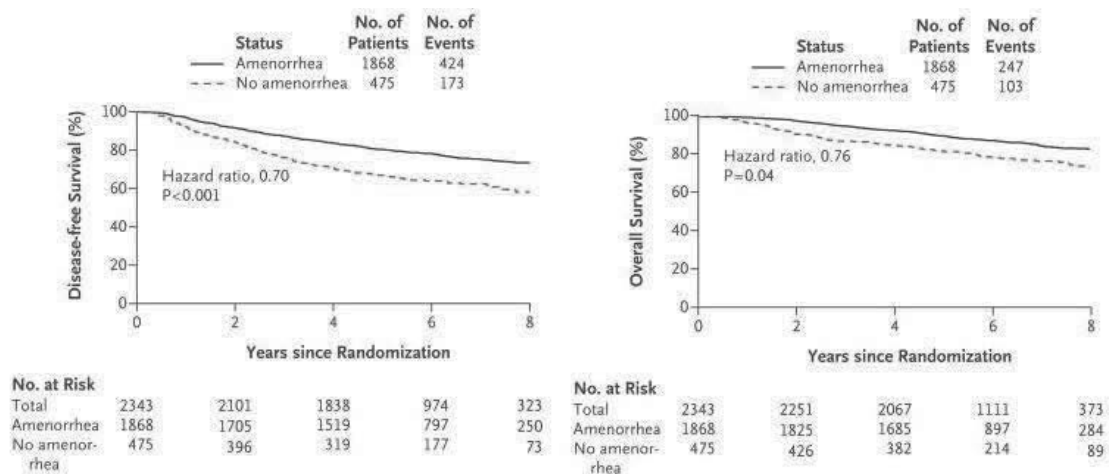
Incidence of return of menses by adjuvant chemotherapy regimen type.

Chemotherapy regimen	Incidence of return of menses
Classic CMF ²⁴	39% (<40 yrs) 5% (≥40 yrs)
AC ²⁵	66%
FAC ²⁶	67%
TAC ²⁶	48%
FEC ²⁷	28%
FEC-D ²⁷	32%
AC-Taxane ²⁸	85% (<40 yrs)
AC-Taxane ²⁹	50% (≥40 yrs)

E. Amir et al.: The Breast 2010

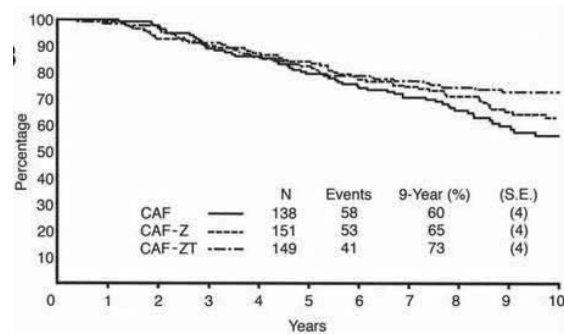
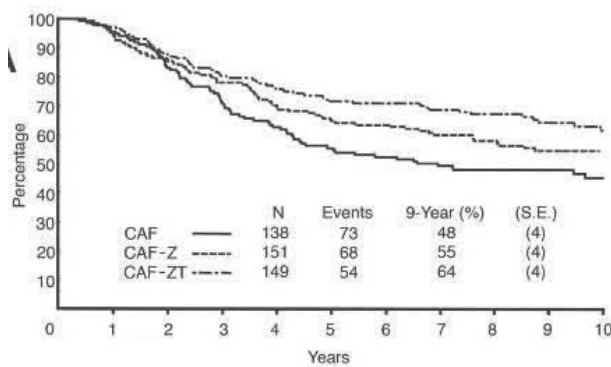
Chemotherapy Induced Amenorrhea は生命予後を改善する

AC-T sequential and AT, TAC concurrent in Node-positive, Premenopausal pts.
Amenorrhea = No menstruation ≥6 months during 24 months F/U



Swain SM, et al.: N Engl J Med. 2010

CAF→Zoladex



内分泌療法

閉経前

- タモキシフェン(TAM) 5年間
- LHRHアゴニスト(ゾラデックスまたはリュープリン) 2~3Y+TAM 5Y
- LHRH agonist 2~3Y

閉経後

- アロマターゼ阻害剤(AI) 5年間
- TAM ➡ AI 5Y
- TAM 5Y ➡ AI or TAM 5Y (total 10Y)

薬物治療の期間

- **ER+/HER2- (Luminal type)**
(抗癌剤(3~6ヶ月)⇒)TAM 5年間
LHRHアゴニスト 2~3年間+TAM 5Y
LHRHアゴニスト 2~3年間
- **ER-/HER2+ (HER2 type)**
抗癌剤(3~6ヶ月)⇒トラスツズマブ 1年間
- **ER-/HER2- (Triple negative)**
抗癌剤(3~6ヶ月)
- **ER+/HER2- (Luminal-HER2 type)**
抗癌剤(3~6ヶ月)⇒トラスツズマブ 1Y+TAM 5Y

FPのために治療開始はどれだけ 待てるのか？

- 明確なevidenceはない(有意に、安全を保証する、あるいは危険を警告するものはない)
- 期間として、術後化学療法>術前化学療法
- 乳癌の腫瘍倍加時間(tumor doubling time): 中央値130日間(80-260日間) *Michaelson J, et al.: J Women's Imaging 2003*
- Ki67の値等が参考になるかも
- ご本人ご家族の Priority
- 可能であれば、4~8週以内。12週以上は予後不良になる可能性あり(from UK data)。

The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer

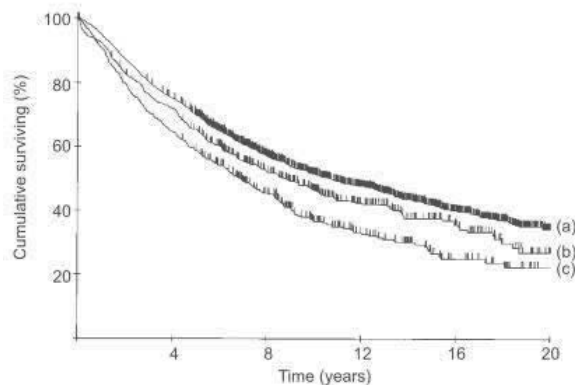


Figure 1 Survival measured from date of diagnosis, all patients. (a) Delay < 12 weeks ($n = 2022$). (b) Delay 12–26 weeks ($n = 691$). (c) Delay > 26 weeks ($n = 413$). $P < 0.0001$

Richards MA, et al.: JBC 1999

Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review

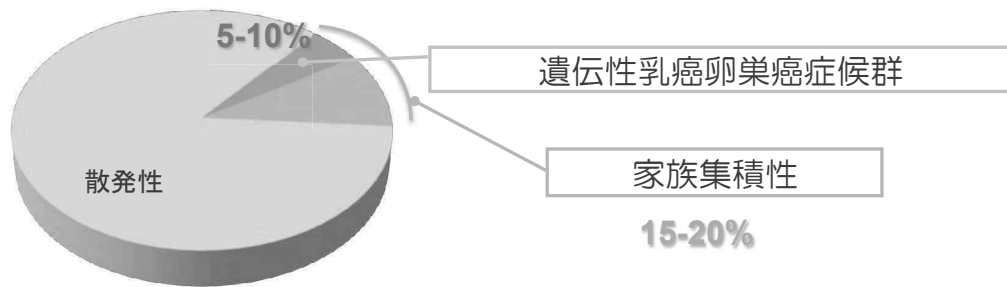
Delays of 3-6 months are associated with lower survival.

Richards MA, et al.: Lancet 1999

適応に関する課題

- 遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)
- 浸潤性小葉癌

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC)



- 遺伝性乳癌と原因遺伝子
BRCA1/2 (HBOC), p53 (Li-Fraumeni), PTEN (Cowden)
- 遺伝カウンセリングを考慮すべき状況
 - ① 若年発症性乳癌 (40歳未満)
 - ② Triple Negative Breast Cancer
 - ③ 同一患者における2つの原発乳癌 (両側性あるいは同側であっても別の多発癌)
 - ④ 乳癌を発症し (発症年齢は問わない)、第3度近親者内に下記のいずれかの家族歴
若年発症乳癌親族1人以上、卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌の親族1人以上、乳癌
and/or 膵臓癌の親族2人以上
 - ⑤ 男性乳癌
 - ⑥ 卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌

BRCA1/2 遺伝子検査の変異検出率 日本および米国の比較



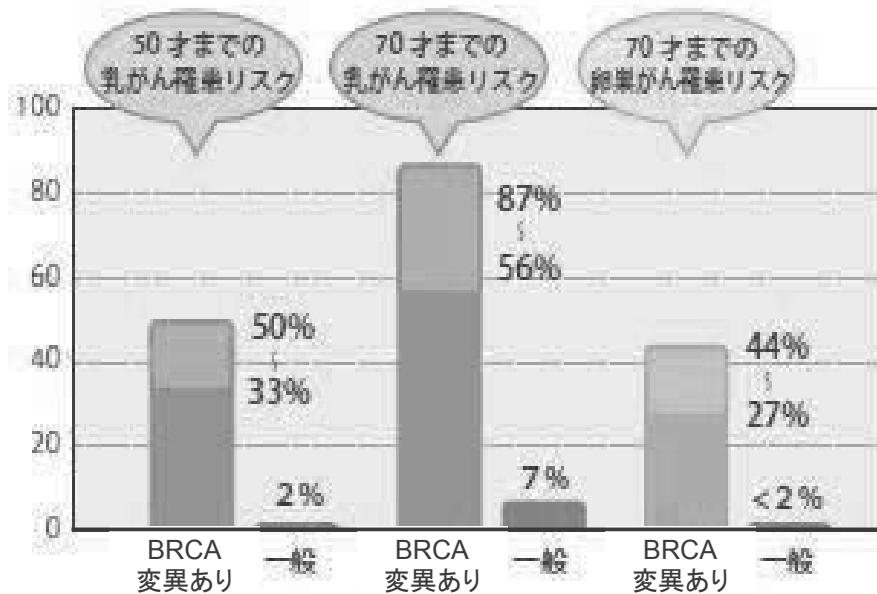
	症例数	変異検出	変異検出率
日本	135	36	26.7%
米国	2865	590	20.6%

対象: 乳がんあるいは卵巣がんを発症した
かつ乳がんあるいは卵巣がんを発症したことのある
第1度近親/第2度近親者が少なくとも1人いる

米国のデータには、Askenazi Jewish の結果は含まれていない。

参考文献: Sugano K et al.; Cancer Science: Vol.99, No.10: p.1967-1976, 2008
Frank TS et al.; Journal of Clinical Oncology: Vol20, No. 6: p.1480-1490, 2002

HBOC BRCA1/2遺伝子に変異がある場合のリスク



Characteristics of hereditary breast and ovarian cancer syndromes©2013 UpToDate®

HBOCにおける課題

- 遺伝カウンセリングが必要
- 遺伝子検査を行うか。
- 卵巣癌の発生。
- BRCA1およびBRCA2の変異は、常染色体優性遺伝のパターンで継承される(50%の確率)。
- 胚の子宮への移転前に着床前遺伝子診断(オプシオン?)
- 卵巣刺激に対してLow response
- 閉経が早くなる

Management of hereditary breast and ovarian cancer syndromes©2013 UpToDate®

浸潤性小葉癌

- Invasive lobular carcinoma (ILC)
- 発生頻度5% (USA 8%)、近年増加傾向
- 両側乳房発生、多中心性発生が高率
- 晩期再発を起こす傾向(浸潤性乳管癌(IDC)と比べて5年生存率は良好だが、10年生存率では差がない)
- 細胞は小型、E-カドヘリン陰性、びまん性の浸潤
- ER+/PgR+/HER2- (Luminal type)が多い
- 遠隔転移の頻度はIDCと比べて差がないが、腹腔、消化管、女性生殖器、骨髄への転移が多い
- CDH1 gene mutation disease

Metastatic sites involved during the course of ILC (n=96)

Metastases (n = 247)		Subtype of ILC		
Sites	N (%)	Classical	Pleomorphic	Others
Bone	70 (28.3)	62	5	3
Liver	38 (15.4)	33	4	1
Lung	8 (3.2)	8	–	–
NALN	12 (4.9)	11	–	–
CNS	9 (3.6)	8	1	–
Others	110 (44.5)	101	8	1
<u>Peritoneum</u>	<u>36 (14.6)</u>	35	1	–
Skin	22 (8.9)	19	2	1
Pleura	18 (7.3)	14	4	–
<u>Ovary</u>	<u>11 (4.5)</u>	10	1	–
Meninges	10 (4.0)	10	–	–
Stomach	7 (2.8)	7	–	–
Uncommon ^a	6 (2.4)	6	–	–

ILC, invasive lobular carcinomas; NALN: non-axillary lymph nodes including cervical (n=8), abdominal (n=3) and inguinal (n=1); NS, not specified; CNS, central nervous system.

^a Adrenal gland (n=1), gall bladder (n=1), pancreas (n=1), kidney (n=1), bladder (n=1), eyelid (n=1).

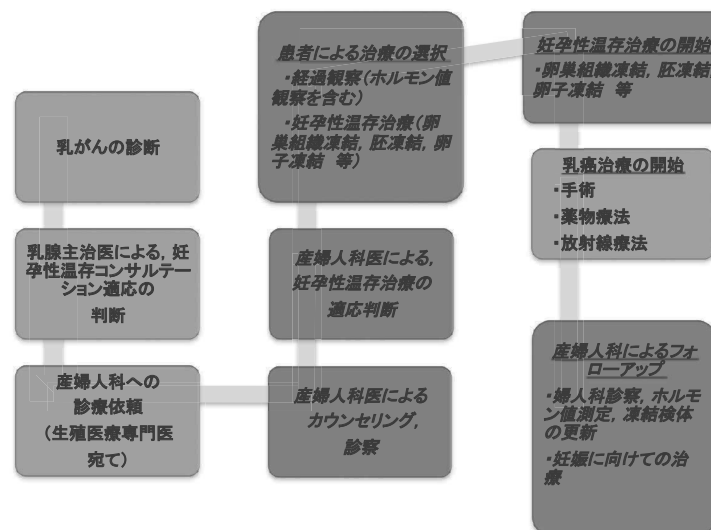
Ferlicot et al.: *European Journal of Cancer* 40 (2004) 336–341.

当院での取り組み (1)

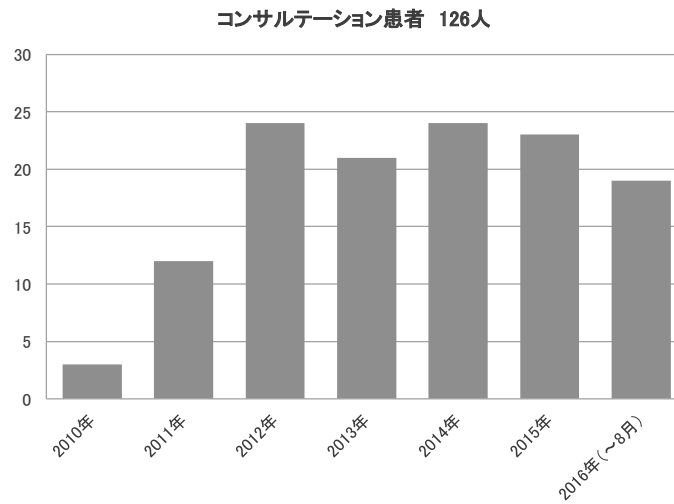
- 2010年より当院産婦人科と連携(コンサルテーション)
- カウンセリング後に適応症例に対しては卵巣凍結等の妊孕性温存治療を行う
- コンサルテーションを行う基準
 - 1) 他臓器転移のない乳癌患者(手術可能乳癌)
 - 2) 化学療法又はホルモン療法等、卵巣毒性や卵巣機能抑制作用のある治療を予定している
 - 3) 妊娠可能年齢である(閉経前乳癌)
 - 4) 患者の挙児希望、妊孕性温存についてのカウンセリング希望がある
 以上、4点を満たす

詳細は、当科土屋により第21回日本乳癌学会学術総会
(2013/6/27-29 @浜松)で発表予定

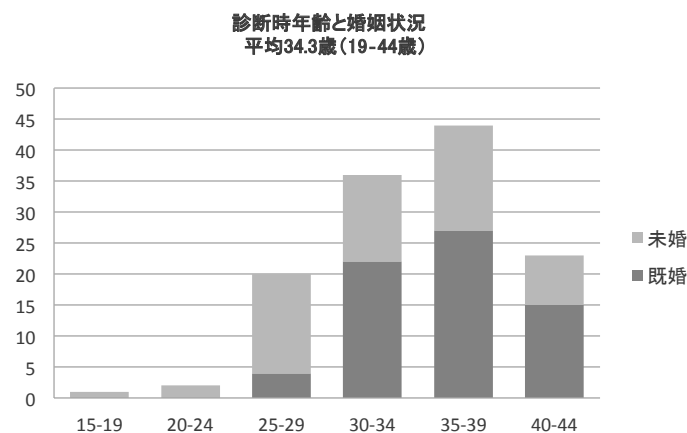
乳がん診断からコンサルテーション, 治療開始までの流れ (太字; 乳腺・内分泌外科で行う事柄, 太字斜体; 産婦人科で行う事柄)



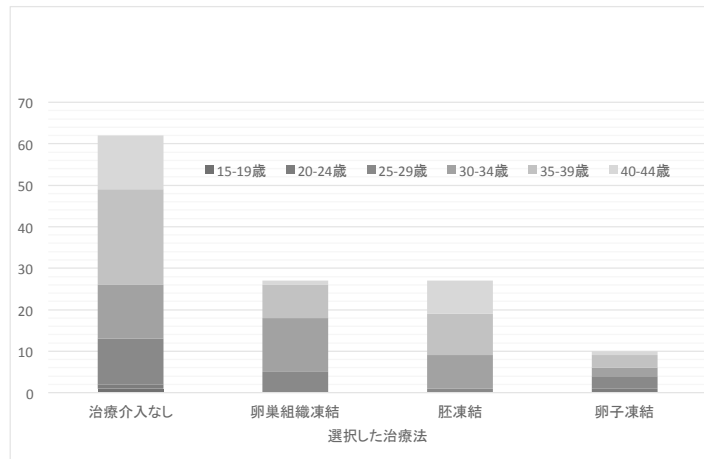
妊孕性温存コンサルテーション患者数の推移



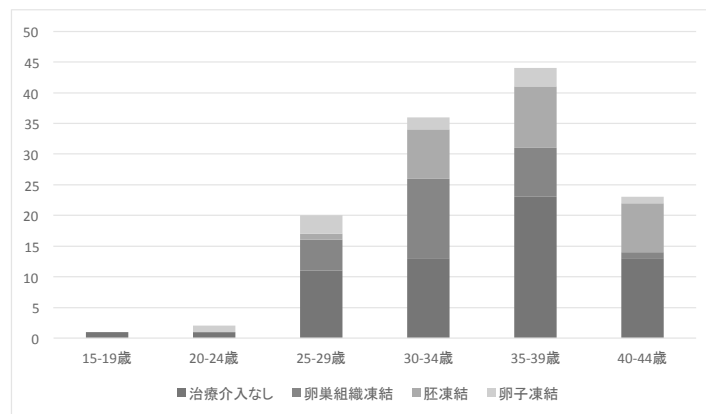
妊孕性温存コンサルテーション患者の乳がん診断時年齢と婚姻状況



コンサルテーション後の経過(選択した治療法)と年齢



診断時年齢別 治療選択の内訳



日本癌治療学会ガイドライン(案) 資料

乳腺CQ

- CQ1: どのような乳癌患者に治療後の妊娠を勧められるか？
- CQ2: 乳癌患者が妊孕性温存を希望した場合、治療(化学療法)開始の遅延は勧められるか？(あるいはどこまで許容できるか？)
- CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？
- CQ4 拳児希望を有する乳癌患者に勧められる妊孕性温存療法は？

CQ1: どのような乳癌患者に 治療後の妊娠を勧められるか？

- A1-1 Stage 0～IIIの乳癌患者で標準治療を行い長期予後が期待できる患者において、妊娠を勧められる。
＜推奨グレード C1、エビデンスレベル IV＞
- A1-2 遠隔転移を伴うStage IVもしくは再発乳癌患者においては、妊娠を勧められない。
＜推奨グレード D、エビデンスレベル VI＞

CQ2: 乳癌患者が妊孕性温存を 希望した場合、治療(化学療法)開始の遅延は 勧められるか？ (あるいはどこまで許容できるか？)

- A2-1 術後化学療法の場合、可能であれば4週以内、遅くとも8から12週以内の開始が勧められる。
＜推奨グレード C1、エビデンスレベル IV＞
- A2-2 術前化学療法は基本的には勧められない。止むを得ず実施する場合には 可及的速やかに開始することが勧められる。
＜推奨グレード C2、エビデンスレベル VI＞

CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？



- CQ3-1. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、乳癌の予後の観点からは、治療終了後いつから妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-1-a. 標準治療終了後、いつから妊娠可能な時期となるのか？
- <推奨グレード C1, エビデンスレベル V>
- 手術、放射線治療、化学療法やホルモン治療などの標準治療を完遂した患者では、妊娠を検討してもよい。

CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？



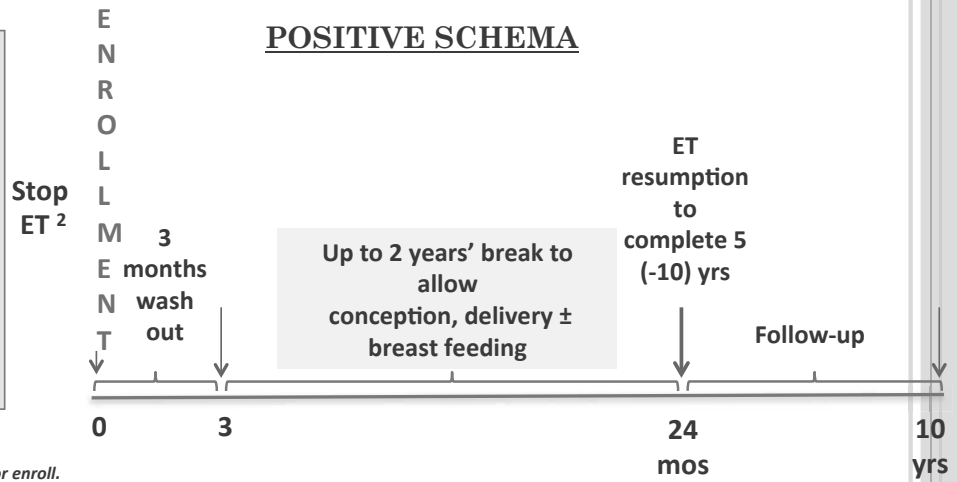
- CQ3-1. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、乳癌の予後の観点からは、治療終了後いつから妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-1-b. ホルモン治療を中断し妊娠することは勧められるか？
- <推奨グレード C2, エビデンスレベル V>
- 術後ホルモン治療を中断もしくは早期に終了して妊娠を試みることの安全性は明らかではないため、勧められない。

Screening/eligibility:

Patients with ER+ early breast cancer
≥ 18 and ≤42 years at enrollment
Completing 18-30 months of ET (SERMs alone, GnRH analogue + SERM or AIs)¹
Pregnancy desire

¹ ± CT

² No more than 1 month prior enroll.



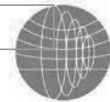
Translational research

Ovarian function evaluation

Uterine evaluation

Circulating tumor DNA (ctDNA)


Genomic evaluation of primary breast tumor



IBCSG


CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？

- CQ3-2. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、催奇形性など薬物治療や放射線治療の影響の観点からは、治療終了後いつから安全に妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-2-a. ホルモン治療終了後、いつから妊娠可能な時期となるのか？
- <推奨グレード C1, エビデンスレベル V>
- タモキシフェン終了後2カ月間はウォッシュアウト期間をおくべきである。タモキシフェンには催奇形性があり、投与中の妊娠は禁忌である。また、タモキシフェン投与終了後も2ヶ月間は妊娠を避けるべきである。



CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？

- CQ3-2. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、催奇形性など薬物治療や放射線治療の影響の観点からは、治療終了後いつから安全に妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-2-b. 化学療法終了後、いつから妊娠可能な時期となるのか？
- <推奨グレード C1エビデンスレベル V>
- 化学療法中および化学療法終了直後の妊娠が出生児および周産期予後に与える影響は明らかではない。化学療法終了から妊娠までは少なくとも6か月程度の期間をあけることが望ましい。



CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？

- CQ3-2. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、催奇形性など薬物治療や放射線治療の影響の観点からは、治療終了後いつから安全に妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-2-c. トラスツズマブ終了後、いつから妊娠可能な時期となるのか？
- <推奨グレード C1, エビデンスレベル V>
- 安全域を勘案し、トラスツズマブ投与終了後6ヶ月は妊娠を避けるべきである。トラスツズマブ終了後3か月以内の妊娠はデータがないことから勧められない。

CQ3: 乳癌患者が妊娠を希望した場合、治療終了後いつから妊娠を勧められるか？



- CQ3-2. 乳癌患者が妊娠を希望した場合、催奇形性など薬物治療や放射線治療の影響の観点からは、治療終了後いつから安全に妊娠可能な時期となるのか？
- CQ3-2-d. 放射線治療終了後、いつから妊娠可能な時期となるのか？
- <推奨グレード C1, エビデンスレベル V>
- 乳癌の術後放射線治療では、終了後の妊娠により児に遺伝的影響が認められたり妊娠経過に異常が認められたという報告はない。放射線治療が終了すれば、乳癌の再発リスクや他の補助療法の必要性を考慮した上であれば妊娠は勧められる。

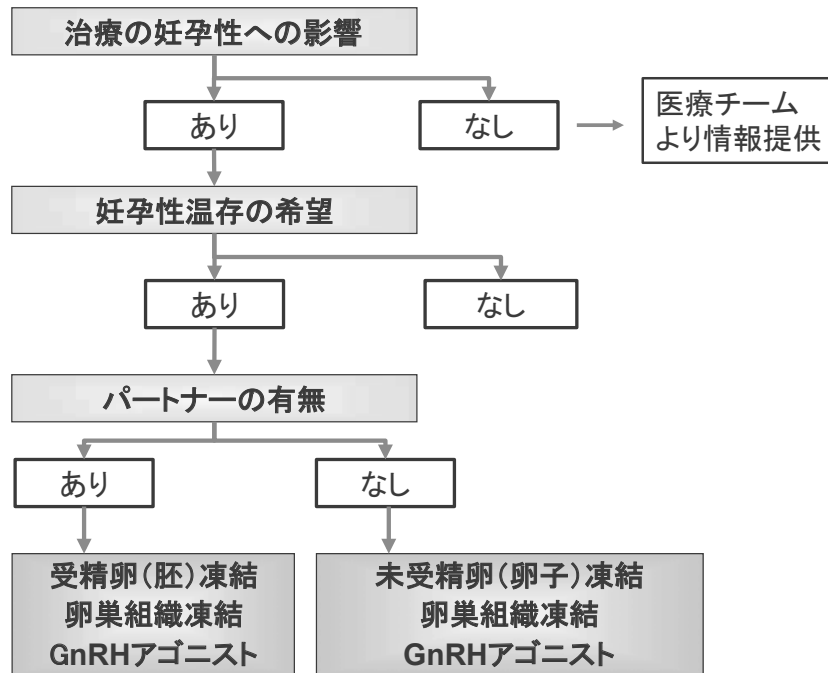
化学療法と女性不妊リスク



無月経の頻度(%)	化学療法レジメン	年齢(歳)
>70 (高リスク)	6xCMF, 6xFEC, 6xFAC	≥40
	High-dose EC(高容量シクロフォスファミド)(臨床試験のみ)	< 40
30-70 (中間リスク)	ACx4 + DTX or PTX	< 40
	6xCMF, 6xFEC, 6xFAC	30-39
	4xAC	≥40
	Bevacizumab(臨床試験のみ)	
<30 (低リスク)	6xCMF, 6xFEC, 6xFAC	< 30

Lowren et al. JCO 2013
Lee et al. JCO 2006

女性乳がん患者に対する治療開始前妊孕性温存 アルゴリズム



Take Home Message



- 若年性乳癌(日本で約3,000人)
- 乳癌治療方針の選択方法(Stage and Subtype)
- 化学療法(化学療法剤と卵巣機能抑制)
- 内分泌療法(内分泌療法剤と治療期間)
- 治療開始の遅延は12週が限度か?
- 適応に関する問題点(遺伝性乳癌卵巣癌症候群、浸潤性小葉癌など)
- 当院での取り組み:FPは40%に行った

若年乳がん患者の妊孕性温存に関する心理支援セミナー
第2部 乳がん患者における妊孕性温存、妊娠、出産

乳がん治療と妊娠・出産・育児



埼玉県立がんセンター乳腺外科

松本 広志

若年性乳がんの頻度

年齢	症例数	%
～29	487	0.6
30～34	985	1.3
35～39	2865	3.6

全国乳がん患者登録調査報告 第45号
(2014年次症例 日本乳癌学会) より抜粋

乳がん患者全体の中での割合は少ないものの、全国では
年間で4000人以上と多くの若年乳がん患者が存在する。

若年乳がん患者では

妊娠中に乳がんを発症する場合もある

また、妊娠・出産をした後に乳がんを発症し、治療を受け、育児をしなければいけない場合もある

一方、今後妊娠・出産年齢が高くなればさらに妊娠期乳がんを併発する可能性が高くなる

妊娠の乳がんリスクに対する影響

患者側因子：

妊娠のもたらす生体変化、腫瘍特性や治療効果への影響の可能性

妊娠初期よりエストロゲンとプロゲステロンが高値となり乳房が変化

ホルモンによるがん増殖、乳房変化による診断遅延の可能性

妊娠後期にプロラクチン分泌、分娩、吸啜刺激によりオキシトシン分泌

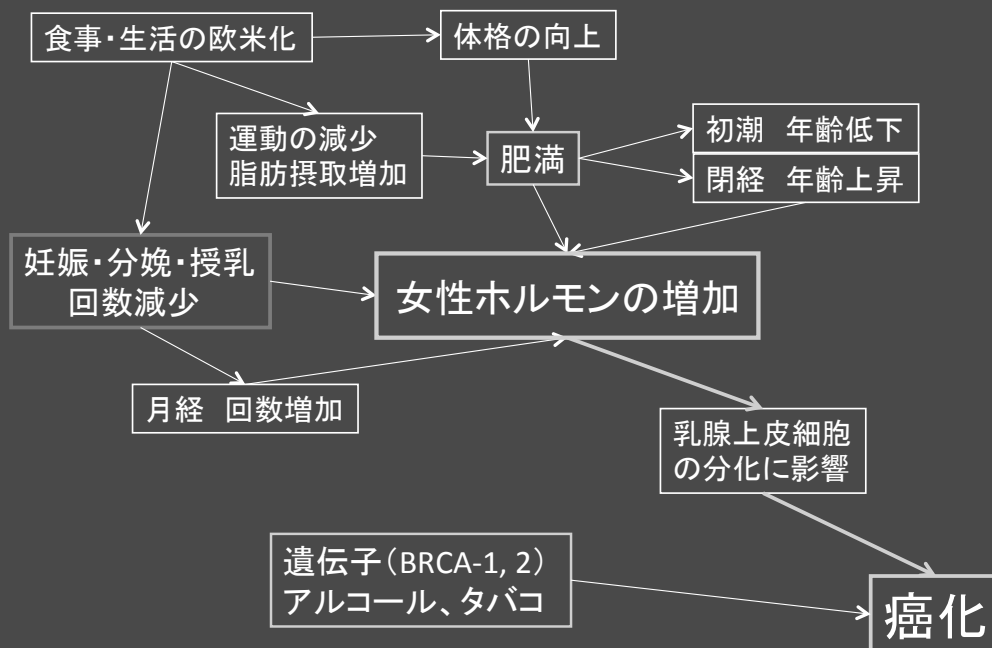
体重、循環血漿量増加、薬物動態変化の可能性

腫瘍特性への影響

治療側因子：

妊娠のための乳がん治療内容変更によるリスク

乳がん発症に影響を及ぼす因子



妊娠期乳がん

Pregnancy-Associated Breast Cancer (PABC)

妊娠期(妊娠中の乳がん)または出産後1年以内
(授乳中を含む)に乳がんと診断

頻度: 乳がん患者の0.2~3.8%がPABC (注1)

40歳未満乳がん患者では10%が妊娠期乳がん (注2)

特徴: 若年性乳がんであること

リンパ節転移陽性、進行例が多い

(注1) Vinatier EMB et al. Breast cancer during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 147

(注2) Nugent P et al. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg 120

妊娠期乳がん

診断： 視触診、超音波検査、細胞診、組織診

マンモグラフィ 2方向撮影でX線被曝は3mGy以下

子宮胎児の被曝推定値は0.03 μ Gy以下で安全に施行可能

と思われ、必要性に応じて腹部を遮蔽し検査は許容

PABCにおいて、高濃度乳房となり感度はやや低下する

MRI Gd造影剤の胎児への影響

Gd造影剤は胎盤通過・胎児への影響があり得るため妊娠期は

避ける 母乳への移行があり、検査後一時的に授乳を止める

PABCにおける発見の遅れ対策として、自己啓発とともにハイリスク例や

30歳以上で今後妊娠を考える女性でのスクリーニング方法の検討

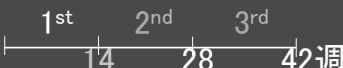
診断の遅れ対策として、妊娠期スクリーニング・精検方法の整備などが

望まれる

妊娠期乳がん

治療： 母体と胎児双方の安全性を充分に考慮して行う

一方で可及的に標準的治療が求められる

手術、薬剤治療は2nd trimester以後 
妊娠初期の薬剤治療を要する場合は中絶を検討する
35週以後は、胎児予後が正期産と同等であり、出産を第一に考える
放射線治療は妊娠中にはせず、出産後に施行する

使用薬剤に制限がある

化学療法ではアンストラサイクリン系(AC、FACなど)が第一選択
(推奨グレードC1*) taxaneの安全性は未承認(グレードD*)

支持療法は必要性に応じて投与

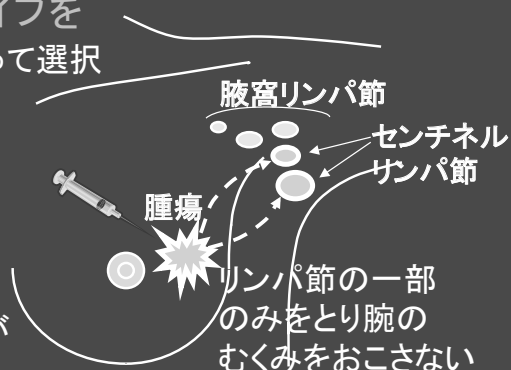
内分泌療法(催奇形性)、抗HER2療法(羊水過小症など)は
妊娠中には施行しない(ともに推奨グレードD*)

* 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2014年版

妊娠期乳がん

治療： 薬剤治療はPABCもサブタイプを考慮し、妊娠週数や進行度によって選択

手術は妊娠中に可能
乳房温存術後の乳房照射は、
出産後に行う
センチネルリンパ節生検は安全性が
十分に立証されていない
色素法はアナフィラキシーの可能性があり不可



予後： PABCの予後は一定していないが、一般的には予後不良という報告が多い
特に授乳期乳がんは予後不良

乳がん診断以後の妊娠

乳がん薬剤治療中の妊娠

薬剤治療前に避妊の必要性を説明し、治療後(2~)6か月まで継続する
もし化学療法やtamoxifen治療中に妊娠してしまった場合は、妊娠初期の
薬剤投与であり、胎児奇形の高リスクのため中絶を検討

乳がん診断、初期治療後の妊娠

乳がんサバイバーでは、一般女性より妊娠率が70%低い
治療後の妊娠群は非妊娠群と予後が同等との報告が多い

治療終了後の妊娠は、個々のリスクを考慮したうえで考えられる

術後補助療法の妊娠希望による中止 推奨グレードC2 *

治療中断により妊娠期間以上の無治療期間を生じ、リスクが上昇する
リスクを理解し患者が中止を選択した場合、判断は尊重すべきである

* 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2014年版

乳がん患者の出産におけるリスク管理

薬剤治療と出産

妊娠35週以降に化学療法を施行しない

分娩時の骨髄抑制、胎児の薬剤排泄の問題があり化学療法後
2～3週間での分娩をできるだけ避ける

手術

乳房温存手術を選択する場合、出産後放射線療法の時期も考慮

高齢出産と帝王切開分娩が後の乳がん発症のリスクとの報告（注1）
（オキシトシン分泌低下の授乳への影響、ERを介したがん増殖への影響）

がん治療医と産婦人科医が連携し治療

胎児への影響、母体のリスクに対応可能な専門施設で行う

注1: Pregnancy-associated risk factors of postpartum breast cancer in Korea:
A nationwide health insurance database study. PLOS ONE Dec 15,2016

乳がん治療と育児

授乳と乳がん治療

育児をする乳がん患者、児に対するサポート

家族の支援

認定看護師

相談支援センター

ピアサポーター

メンタルヘルスケア

自治体など地域機関の支援

若年乳がん患者の妊孕性温存に対する心理支援



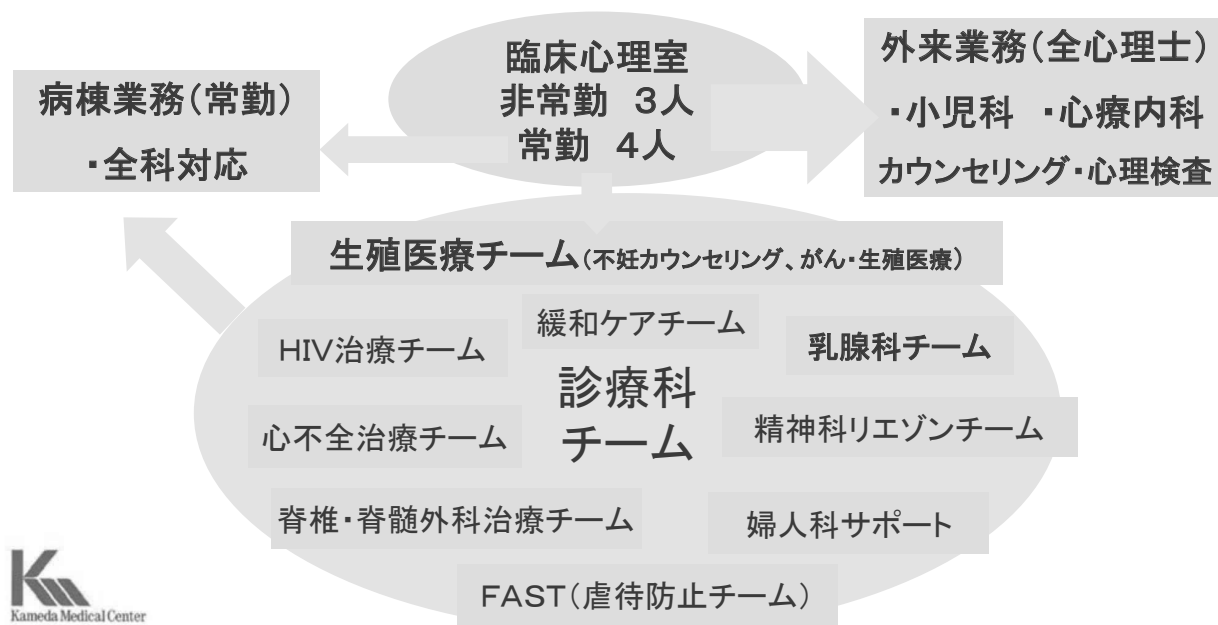
亀田メディカルセンター・亀田総合病院
 がん・生殖医療専門心理士 奈良 和子
 乳腺科 福間 英祐
 生殖医療科 川井 清考

亀田メディカルセンター（亀田総合病院）

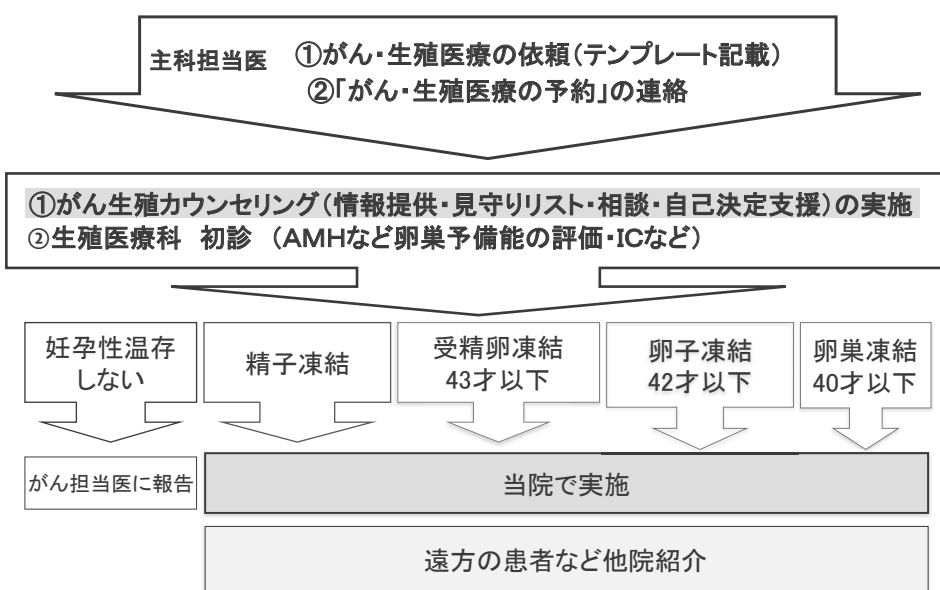


- 亀田総合病院は千葉県南部に位置する基幹病院として外来診療から救急・急性期治療、回復期のリハビリまで幅広い医療を提供している。
- 地域がん診療連携拠点病院
- 入院病床は約1000床で、診療科目は34科、1日の平均外来患者数は約3000人。

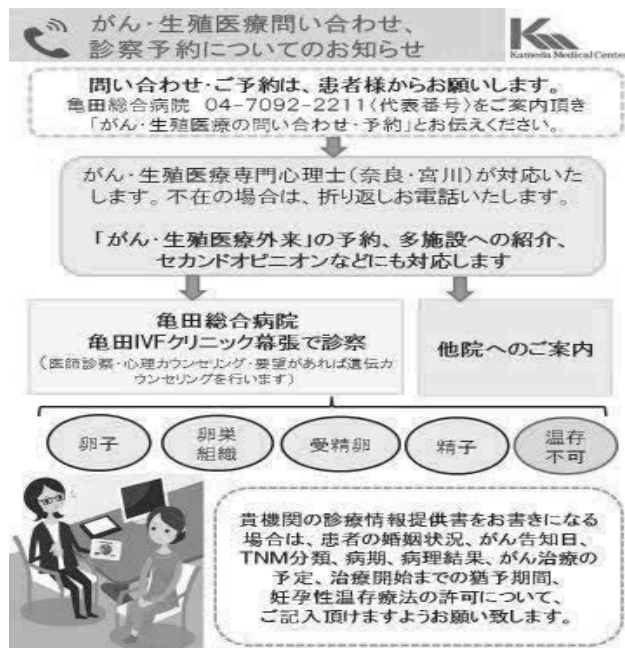
臨床心理室の活動



当院におけるがん・生殖医療の取り組み



県内がん治療施設へのご案内



平成 年 月 日

がん生殖医療依頼状(案)

亀田総合病院 不妊生殖科
亀田 IVF クリニック幕張
がん生殖担当医 御中

依頼医療機関名: _____
診療科名: _____ 医師氏名: _____ 印
住所: _____
TEL: _____ FAX: _____

下記患者を紹介します。

フリガナ	性別	男・女
患者氏名		
生年月日	明・大・昭・平	年 月 日 (歳)
住 所	〒 _____	
電話番号	自宅	携帯番号: _____
備 考	(連絡先を複数ご記入下さい) 貴院初診日: 年 月 日 告知日: 年 月 日	

病歴:
TNM 分類: _____ 病期分類: _____
組織型など病理結果: _____

これまでの治療内容や今後の治療予定を教えてください。(当てはまる所にチェックを入れご記入下さい)

手術: 予定 施行済み (年 月 日) 術名 _____

放射線治療: 開始予定 (年 月 日~) 施行 (期間 _____、部位 _____)

ホルモン療法: 開始予定 (年 月 日~) 施行 (期間 _____、薬剤名 _____)

化学療法: 開始予定 (年 月 日~) 薬剤名 _____
 施行済み 期間 _____ 薬剤名 _____

その他治療: _____
治療開始までの猶予期間: _____ (治療開始時期を教えてください)
注意事項などご記入下さい:

お問い合わせ・がん生殖医療外来のご予約は、患者さまからご連絡下さい。当院電話番号のご案内をお願いします。
亀田総合病院: 04-7092-2211 (代) 臨床心理士 奈良・宮川・不在の場合はARTセンターへ
こちらの「がん生殖医療依頼状」をご使用の場合は、押印して患者様にお渡し頂きますようお願い致します。

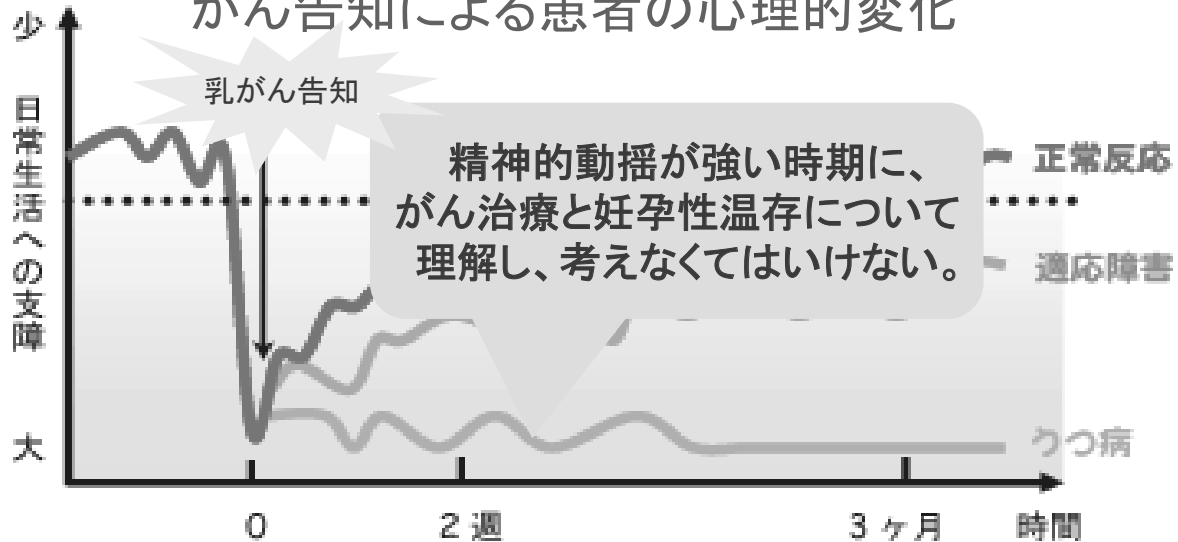
若年乳がん患者の妊孕性温存に対する心理支援 目次

- 診断
治療
開始前
 - 告知後の心理アセスメントと危機介入
 - 情報提供と相談、妊孕性温存の自己決定
- がん
治療中
 - 妊孕性温存を諦める事への支援
 - 妊娠への焦り・迷いへの支援
- 治療後
経過観察
 - あいまいな喪失への支援
 - 生殖医療再開・終結への支援



診断・治療開始前

がん告知による患者の心理的変化



日本サイコオンコロジー学会HPより改変

診断・治療開始前

乳がん告知後の患者の悩みや問題



ガンは治るのかな・・・

抗癌剤をしたら髪の毛が抜けるの？

がんの進行への不安

抗癌剤で妊孕性が低下

乳房全摘・温存

閉経の可能性

将来結婚できるかな・・・

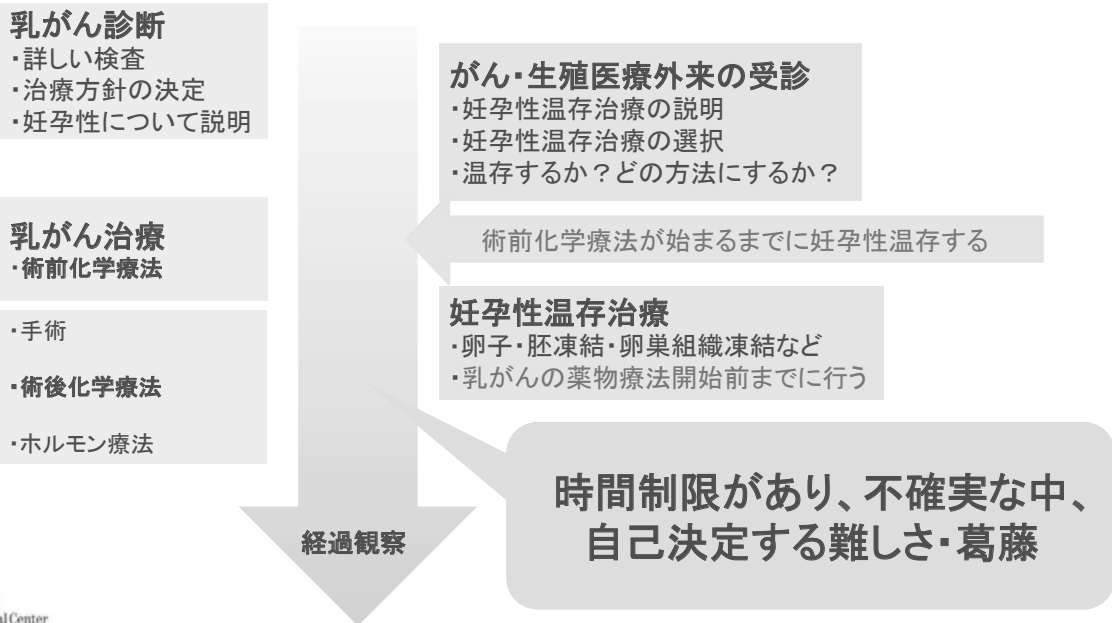
仕事は続けられるかな・・・

将来、赤ちゃんができるかな？

計画していた事ができなくなりました・・・

多様な喪失感を体験する→心理的危機状態となる可能性

乳がん治療・妊孕性温存治療の大まかな流れ



診断・治療開始前



精神状態をアセスメントし、必要な介入を行う



特定非営利活動法人
日本がん・生殖医療学会

見守りチェックリスト

IES-R (PTSD症状) K6 (抑うつ症状) の評価

がんの治療はとても強いストレスを伴います。私達スタッフは皆様ができるだけストレス少なく過ごせるように、この見守りチェックリストを作成しました。スタッフから定期的にお渡しますので、ご記入をお願いします。

下記の項目はいずれも、強いストレスを伴うような出来事にまきこまれた方々に、後になって生じることのあるものです。今回のがんに関して、本日を含む最近の1週間では、それぞれの項目の内容について、どの程度強く悩まされたか。あてはまる欄に○をつけてください。(なお答に迷われた場合は、不明とせず、もっとも近いと思うものを選んでください。)

最近の1週間の状態についてお答えください		0.全くなし	1.少し	2.中くらい	3.かなり	4.非常に
1	どんなきっかけでも、そのことを思い出すと、そのときの気持ちがぶりかえしてくる。	0	1	2	3	4
2	睡眠の途中で目がさめてしまう。	0	1	2	3	4
3	別のことをしていても、そのことが頭から離れない。	0	1	2	3	4

見守りチェックリストのデータ分析



- ・ 分析対象数
 - 21人（男性：7名 平均33.3歳 21-41歳／女性：14名 平均33.9歳 27-39歳）
調査対象数は24人、3人が欠損値あり除外。各独立変数によって減少あり
- ・ メンタルヘルス変数（患者自記式）
 - IES-R カットオフ未満と以上の2群
 - K6 カットオフ未満と軽度以上うつの2群
- ・ 属性、がん状況など変数（患者自記式）
 - がん治療状況、不妊治療経験など
 - 挙児希望の有無、夫婦・家族の協力可能性など
- ・ 医療情報変数（カルテ情報）
 - 生殖機能温存の実施の有無など
- ・ カウンセリングにおける行動観察
 - カウンセリングの際の患者の言動、医療行動などから、治療の積極性、がん生殖医療の理解度、感情表出の有無をカウンセリングを担当した心理士が終了後すぐに評定した
- ・ 分析
 - がん治療、行動観察による感情表出の有無、挙児希望の高低など分布に従い2群に加工
 - IES-R、K6との関連性を検討するため、2×2分割表を作成し、独立性の検定をおこなった

見守りチェックリストの解析結果



※K6カットオフ（うつ症状の有無）

すべての変数で有意差なし。

※IES-Rカットオフ（PTSD症状の有無）では

がん治療に対して積極的ではなく、感情表出が多く、生殖保存をしていない割合が高かった。

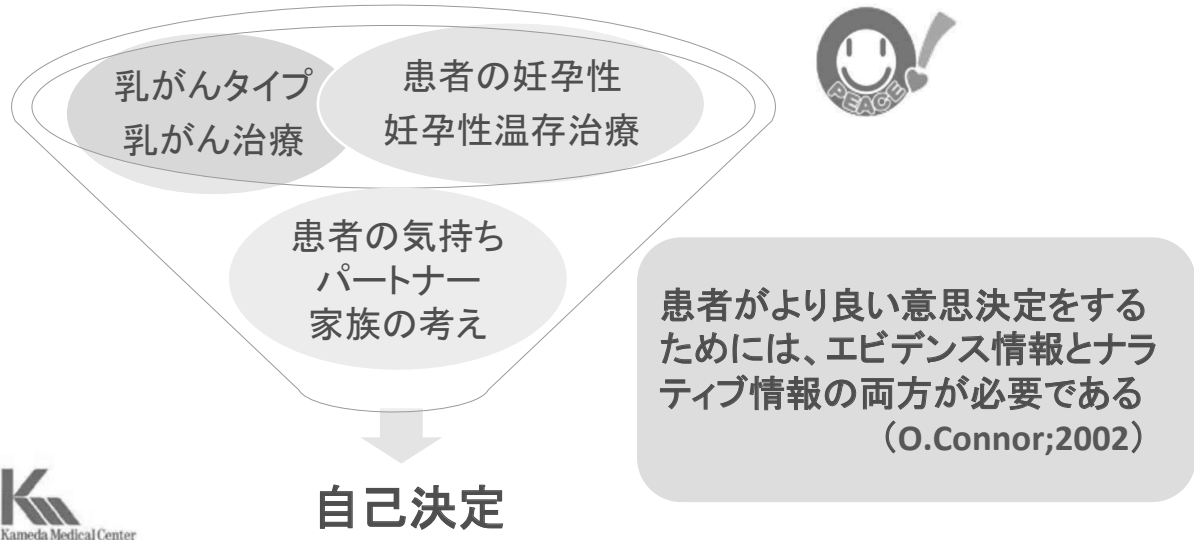
IES-Rカットオフ未満（-）・以上（+）

	がん治療の積極性		感情表出		生殖保存実施	
	良好	不良	あり	なし	あり	なし
PTSD(-)	14	0	5	9	12	2
PTSD(+)	3	4	7	0	2	5

$p < 0.01$
 $p < 0.01$
 $p < 0.05$

診断・治療開始前

医療情報の理解や整理を行い、考えていく道筋を示す



診断・治療開始前

患者の迷い・葛藤の表出を援助する



- 化学療法(抗癌剤)後、どのくらい妊娠が難しくなるの？
- 妊孕性温存した場合、がんに影響は？
- 妊孕性温存治療はどんなことする？採卵は痛いの？費用は？
- 再発しないか心配
- がん治療後の妊娠への影響は？赤ちゃんに悪影響はないの？

未婚患者

- 性交渉した事がないけどできますか？
- がんの私でも結婚してくれる人がいる？
- 卵子保存して、本当に使える日がくる？

既婚患者

- 温存したとして、いつ妊娠出来るの？
- 母乳はあげられるの？
- 乳がんが遺伝するのではないか？
- 子どもが成人するまで生きられる？

診断・治療開始前

夫婦の迷い・葛藤の表出を援助する

- ・がん治療が優先だろ
- ・体外受精は自然に反する
- ・妻が子どもを欲しいのは感じていたけれど、話し合ったことはなかった
- ・妻の気が済むようにすればいい

- ・子どもが欲しかったけど、夫と話し合えず
- ・セックスレス
- ・不妊治療に踏み切れなかった
- ・不妊治療を始めようと思った矢先のがん
- ・夫が反対しても妊孕性温存したい



- ・子作りに積極的でなかったが、後で後悔しないように保存する
- ・治療後に考える事もできるし




Kameda Medical Center

病気についてのオープンなコミュニケーションが カップルに適応をもたらす

- ・がんに直面したカップルが、病気について話すことを躊躇したり、控えたりする傾向がある
- ・葛藤的な話題を避け、曖昧な情報のやり取りは、患者の不安や抑うつを高め、更に家族も抑うつ的になるという悪循環が見られる

- 配偶者が自身の心配を隠したり、患者に対して過保護に接するよりも、建設的に問題解決について話し合う方が、患者の精神的健康や結婚満足度が高い

(2000;Hagedoorn,M.)


Kameda Medical Center

診断・治療開始前



家族との関係性に関わる葛藤を扱う

積極型

- ・子どもはいた方がいい
- ・可能性が残せるなら、是非やった方がいい
- ・経済的な援助はする

親の生殖物語

- ・親自身の生殖の歴史
- ・子どもへの期待、問題
- ・孫のイメージ



未婚患者

子どものいない女性が最もストレス度が高く、一人以上の子どもがいる人はストレス度が低い

(Andera;2012)



中立型

- ・娘の思うように
- ・身体への負担が心配
- ・無理しないように

葛藤型

- ・お金もかかるし、確立も低い
- ・可能性を残したとしても、いつ結婚するかわからない

- ・将来の妊娠・出産について漠然としている
- ・主要なケア提供者である家族の影響を受けやすい
- ・患者自身の生殖物語を再検討する

診断・治療開始前

子どもがいる乳がん患者の二人目葛藤

- ・二人目が欲しい
- ・きょうだいを作ってあげたい
- ・子どもの為に元気でいなくては...



一人子どもがいるんだから、乳がん治療をしっかりやって元気になるって



家族に迷惑をかけて、これ以上の心配をかけたくない。
妊孕性温存を言い出せない

経済的負担

教育費
乳がん治療費
妊孕性温存費用

治療中の家族の負担

子どもの世話や家事の代行
子どもに寂しい想いをさせる

身体的リスク

妊孕性温存治療の
がんへの影響
がん治療開始の遅れ



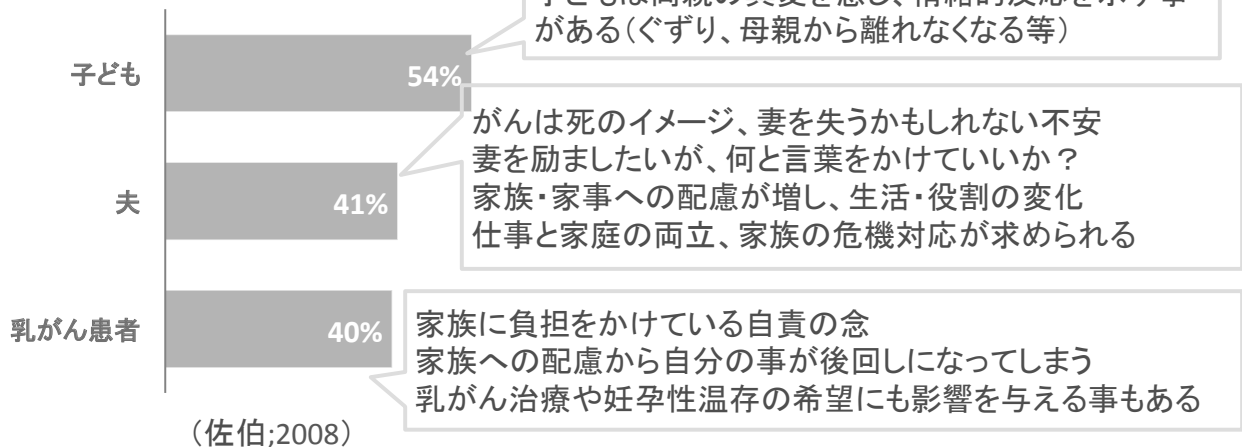
診断・治療開始前



子どもがいる乳がん家族の苦悩

(O! PEACE介入群の発言から)

乳がん患者と家族の抑うつ調査
軽度以上の抑うつが認められた割合

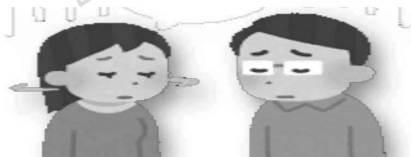


診断・治療開始前



子どもに乳がんをどう伝えるかの悩み

- ・子どもにショックを与えたくない
- ・子どもを不安にさせたくない
- ・まだ病気の話をしていない
- ・話すべきか迷っている



コソコソせずに、なるべく早くから
子どもに伝えるように支援する

- ・いつもと違う何かが起きていると感じる
- ・家族の中で疎外感を持つ
- ・悪い状況を想像する
- ・これからの自分、生活の不安を感じる



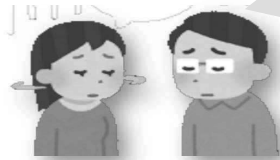
親の病気を知らせていない子どもの方が、
深刻なストレス症状を呈する
(真部;2010)

診断・治療開始前



子どもに乳がんをどう伝えるかの悩み

- 子どもに打ち明けられない患者さんの傾向
- ・患者自身が乳がんを受容できていない
 - ・不安が強い
 - ・夫と相談ができていない
 - ・家族のサポートが薄い (私見)



夫がイニシアチブをとって、夫婦で相談し一緒に子どもに伝える



がん治療中



妊孕性温存を諦める患者への支援



妊孕性温存の希望が強く、乳がん治療の遅れをいとわない患者

- ・これまでの経緯や信念、家族関係から妊孕性温存に固着してしまう場合がある
- ・患者のにとっての子どもを持つ事の意味、パートナー・家族との関係性の変化について心理療法的なアプローチが必要



転移や経済的理由などで妊孕性温存を諦めざる得ない患者

- ・妊孕性温存への心残り
- ・乳房・健康な自己像を失い、ライフプランの変更、社会的役割の変化など様々な喪失感を体験する
- ・患者の語りに耳を傾ける事が必要

- 諦める体験には達成困難という挫折認知と、学びや成長という有意味性認知の二つの要素が存在する
- 諦める体験はネガティブな印象を伴って語られるが、その後の精神的健康の上で建設的な機能を果たす
- 女性は諦める事を有意味な体験と認知する傾向があり、自己肯定感及び人生満足度と関連する (菅沼;2016)

がん治療中



ホルモン療法を中断？妊娠への悩み

- 乳がんは他の癌腫より再発の不安が強い(Kornblith A.B;2003)
- 化学療法後の患者は、早発閉経、妊孕性喪失などの不安
- 妊孕性が残っている？自然妊娠は不可能なのか？あいまいな喪失感を抱える
- 妊娠を優先するか？ホルモン療法を継続するか？で悩む
- 40歳前後は迷いが強まる年齢
- 主治医に相談せず、ホルモン療法を中断、妊娠を試みる患者も…

- 初期がん治療が終わると通院回数が減り、支援を受ける機会が減少する
- 初期がん治療終了後に改めて、妊娠・出産に関する希望を確認し、妊娠に対する焦りや性の悩みに対する心理支援が必要である

治療後・経過観察



生殖に関するカウンセリングが無かった患者

- 妊孕性温存の情報を知らされずに、癌治療が行われた患者
- 癌治療により、すでに妊孕性消失している患者
- 妊孕性について検討したが温存せず、がん治療を行った患者

- 時間の経過と共に身体的・心理的、夫婦関係の変化があり、改めて生殖医療のカウンセリング・あいまいな喪失に対するケアが必要になる場合もある。
- 生殖医療のみならず、がん治療スタッフも生殖に関する情報と問題意識を持ち、必要に応じたカウンセリングなど協働したがん患者の支援が必要である。

治療後・経過観察



未婚者の恋愛・結婚の悩み

- 手術による乳房の変化、ホルモン療法による更年期症状の影響により、性交渉に不安
- がんになった自分が結婚できるのか？子どもが成人するまで働けるか？
身体的・経済的不安
- 交際中に妊孕性の問題をパートナーに伝えるか悩む、黙っている事に罪悪感を抱く
- 妊孕性温存後、凍結卵を使用した体外受精はパートナーの負担が生じるため、理解や協力を得ることが難しい場合もある

- 身体的、治療上の悩みではないので、主治医には相談しにくい
- 再び生殖医療を再開するためには、パートナーの協力が不可欠
- 将来的にはパートナーへのフォローも必要になる

治療後・経過観察

生殖医療の再開についての悩み

- 生殖機能温存後、子どもの話はしてない
- 妻のプレッシャーになるといけないので
- 子どもはいても、いなくてもどちらでもいい

- がん治療後は、セックスレスです
- 術後の違和感があり、触られるのが怖い
- 夫とは子どもの事は話せていません
どう思っているのかも聞いていない
- 温存したからには、移植したい



- 子どもの代わりに犬を飼い始めました
- お互い年も取ったし、今の生活を変えたくないという思いもある
- せっかく保存したので、移植はしたい

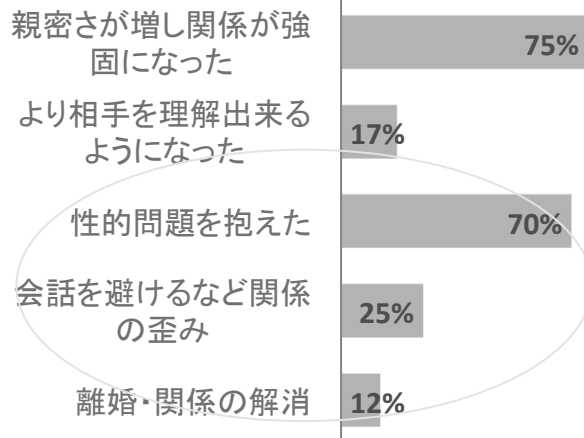


治療後・経過観察



夫婦関係・性生活についての悩み

乳がん患者夫婦への調査 (Walsh)



O! PEACE第2回



- 夫婦のコミュニケーションについて
- 乳がん治療による心身への影響
- 性生活について

治療後・経過観察

患者カップルに対する支援

- 悩み、性の希望等も伝え合えるパートナーシップの構築
- 子どもをもつ・もたない現実への直面化
- 生殖医療開始、または終結の決断
- 子どもが欲しいのに叶わなかったという自己像・自尊心の傷つき、対象喪失の悲嘆のケア
- その後の生活・人生の再構築



まとめ

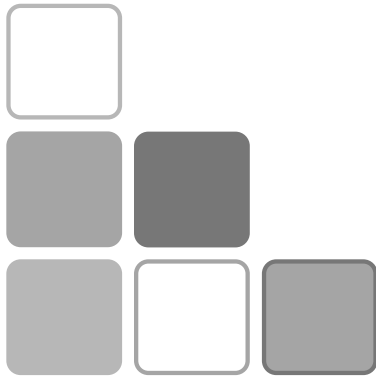
- がん診断後は、患者と家族の精神状態を評価し、適切な時期に正確ながん生殖医療の情報提供を行い、相談する機会を確保し、心理社会的な支援を行いながら自己決定を促す。
- 精神状態の悪化が予測される患者や家族に対しては、適切な援助へ導くと共に、がん治療機関へ情報を提供し、患者の心理的支援が継続するように配慮する。
- 治療前、治療中、治療後に患者は、様々は問題や悩みに直面する。治療段階やライフステージに応じた悩みを捉え、心理支援を継続的に行っていく必要性がある。
- がん治療施設、生殖医療施設どちらの施設であっても、乳がん患者と家族の支援を協働して行う体制の構築が重要と考える。

謝辞

座長の労をおとり頂いた鈴木直先生、
がん・生殖医療の心理社会的な研究について
ご指導頂いている小泉智恵先生、
小池真規子先生に、心から感謝を申し上げます。



夫婦心理教育プログラム O!PEACEによる介入研究



国立成育医療研究センター
研究所・副所長室・研究員
小泉智恵
(臨床心理士、生殖心理カウンセラー、
がん・生殖医療専門心理士)



ASCO改訂ガイドライン(2013)

- すべての医療者ががん患者の妊孕性温存について話しあうことを推奨
→ 心理社会的ケアとして、どのように話し合ったらいいか？

- がん患者が生殖のことで不安があるなら心理職に紹介することを推奨
→ 心理カウンセリングとして、どのように話し合ったらいいか？



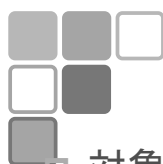
乳がん診断時の先行研究：心理状況

- がん診断時～数ヶ月のメンタルは不調
 - PTSD症状の発症、23%（川瀬, 2012）
 - 大うつ病の発症、31%（Vin-Raviv, 2013）
 - がん患者の感情抑制傾向（Iwamitsu, 2003）
 - 抑制傾向がある人は心理的苦痛が強い
 - 抑うつは意思決定を左右する（Colleoni, 2000, Lancet）
 - 初期乳がん患者で術後化学療法を受け入れた割合は、
 - 抑うつ者51%
 - 抑うつでない者92%
- 表面的対応では不調を見逃してしまう
- 心理専門の支援が必要

2017/1/29

心理支援セミナー

3



がんサバイバーにおけるうつと生殖の悩みとの関連（Gorman 2015 *Cancer*）

- 対象：若年女性のがんサバイバー 200人
 - 18-35歳
 - 血のつながりのある子がいる人18%、養子がいる人3%、がん診断後に養子を考えた人77%
 - がん種、ステージさまざま
 - がん診断後期間：4年以下128人、5-9年42人、10年以上30人
 - 尺度：うつ尺度（PHQ-9）、がん治療後の生殖の悩み尺度（RCACS）
- 結果：
 - 中度～重度うつ 22%
 - 教育、がんサバイバー期間、サポートを調整したうえで、がんサバイバーの現時点のうつが深刻さは、生殖の悩みによって起因していた
 - 中度～重度うつのサバイバーは、生殖の悩みの下位尺度のうち、パートナーへの開示が不安、子どもの健康への影響が心配、自分の健康が心配、妊娠へのとらわれ、が高かった
- 考察：
 - サバイバー時期にうつが高い人に対しては、個別的な心理支援やカウンセリングが必要だ

2016/4/16

がん生殖専門心理士養成講座小泉

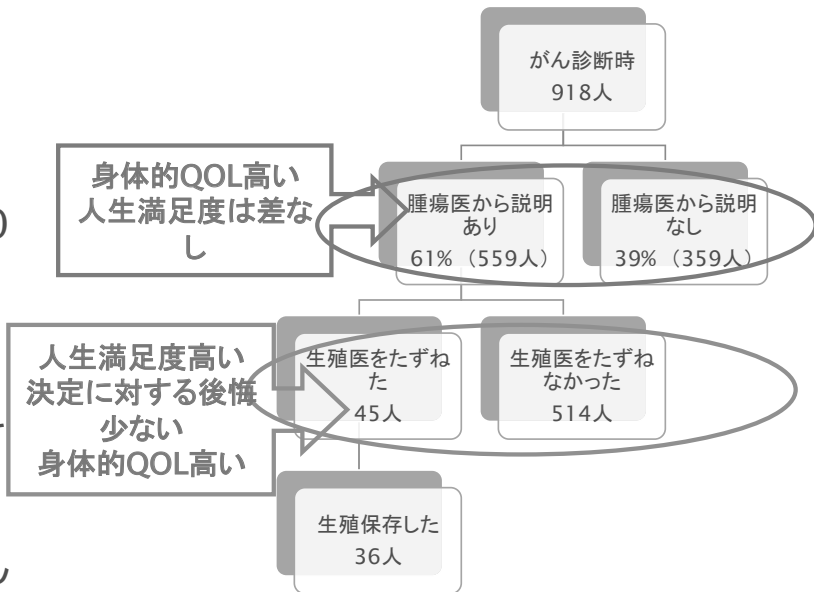
4



生殖保存の情報提供とその後の心理

□ アメリカの調査 (Letourneau, 2012)

- 診断時18~40歳の女性がんサバイバー
 - 半数は子あり
- 白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、乳がん、胃腸がん



がん告知と生殖喪失可能性を同時に聞くことになる。

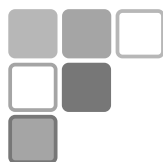
→聞いた方が後のメリットは大きい辛い話なので心理支援が必要

→心理支援の効果評価をする臨床試験(O!PEACE)の実施へ

2017/1/29

心理支援セミナー

5



臨床試験の目的

□ 夫婦心理教育プログラムによる介入は、

- ① 夫婦それぞれの精神的健康(うつ、PTSD症状)
 - ② 夫婦それぞれの精神的回復力のある思考や行動への変容 (レジリエンス、ストレス後成長)
 - ① 夫婦間のコミュニケーション(夫婦関係)
- の3軸に対して改善効果があるかを検討する。
(3軸とも介入の前後でアンケートでたずねる)

プライマリ
エンド
ポイント

セカンダリ
エンド
ポイント

2017/1/29

心理支援セミナー

6



方法：対象の選択基準 (全て満たす患者を対象とする)

- 実施施設内の乳腺外科を受診している
- 39歳以下である
- 遠隔転移のない・初発の乳がんである
- 配偶者がいる

- 除外基準(以下のいずれかに抵触する患者)
 1. 文書同意が得られない
 2. 日本語を理解できない
 3. 自記式調査(アンケート)を実施することが困難である(統合失調症などの重症精神障害、中程度以上の書字・読字障害や精神発達遅滞がある)

2017/1/29

心理支援セミナー

7



UMINIに登録しました

試験名	若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築
実施期間	2015年6月1日～2018年3月31日(目標症例数に達した時点で終了)
実施施設	多施設施設合同研究 ・聖マリアンナ医科大学(大学病院・プレスト&イメージング先端医療センター附属クリニック) ・東京慈恵会医科大学 ・亀田総合病院 ・岐阜大学医学部附属病院 ・埼玉医科大学総合医療センター ・埼玉県立がんセンター ・聖路加国際病院 ・がん研究会有明病院 ・三井記念病院
目標症例数	試験全体:介入群、統制群それぞれ夫婦37組 (合計74組)
試験デザイン	無作為化比較対照試験
被験者への介入	介入群のみ心理教育プログラムによる心理支援
観察項目	1)アンケート(計2回) 2)医療情報シート(カルテから閲覧)
アウトカム	主要評価項目:各アンケートで測定する夫婦各々の精神的健康(IES-R、K6、HADS) 副次的評価項目:各アンケートで測定する 夫婦各々の精神的回復力のある思考や行動への変容(TAC-24、CD-RISC) 夫婦間のコミュニケーション(夫婦の関係焦点型コーピング尺度)
研究資金	厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業(がん政策研究事業)) 「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」 研究代表者 鈴木直

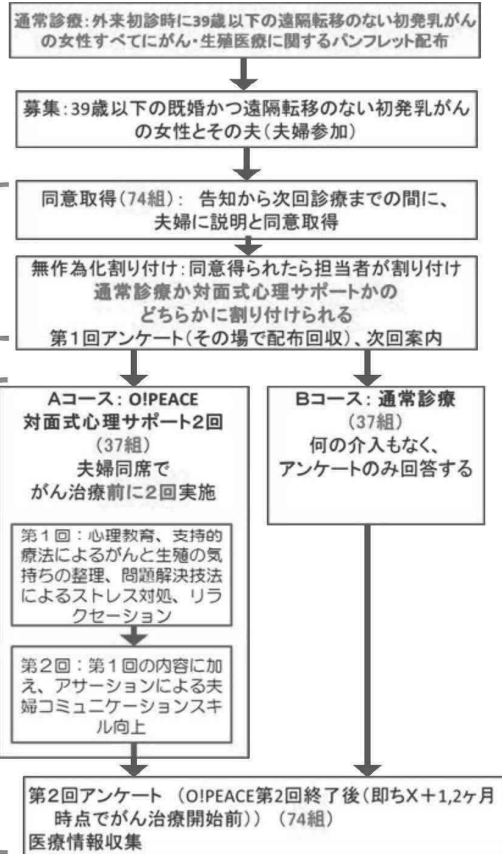
研究プロトコル

- Aコース＝介入群
 - 介入あり
- Bコース＝統制群
 - 通常診療
- 試験参加している患者のメンタルヘルス結果を報告します
 - アンケートを速やかにデータセンターにお送りいただくと、患者のうち、PTSDが危険かどうかを報告します
- どちらのコースになっても通常診療は妨げません
 - 試験参加中に他のカウンセリングなどを受けていただいても構いません
- 右記プロトコルをがん治療開始前に完了させる必要があります
 - 募集から完了まで最短で約1週間かかります
 - 2回目の介入やアンケートを手術入院当日に実施することもできます

がん告知後
～次回診察

同時点で
実施
(X時点)

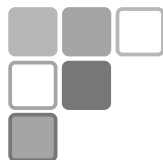
がん治療開始前
(X+1, 2カ月)



2017/1/29

9 心理支援セミナー

注) アサーションとは、自分も相手も大切にしながら自分の気持ちを伝える心理手法。



心理療法のRCTの必要条件 (菊池,2007)

- 患者のバイアス除去が必要
 - 介入があってもなくても効果があるように見えるとモチベーションが下がらないだろう。
- 均質な心理療法である必要
 - 詳細なマニュアル、模擬面接DVDが必要
 - ロールプレイ訓練により高い一致率を得る
 - 実施を録音し、正しく行われているか確認、指導が必要
- 心理士のバイアス除去が必要
 - 心理士は参加者に事前～事後接触できない(診療で関われない)

2015/7/8

鈴木班平成27年度第1回班会議

10



介入資材の開発と介入者訓練(初年度)

O!PEACEの内容 (各回70分程度)

第1回

- 情報提供:妊孕性温存
- がん診断に対する気持ちの整理
- 妊孕性温存に対する情報提供と気持ちの整理
- がんとの付き合い方
- リラクゼーション など

第2回

- 情報提供:がん治療による心身の変化
- リラクゼーション
- アサーション
- リフレイミング
- 夫婦コミュニケーション
- ストレスコーピング など

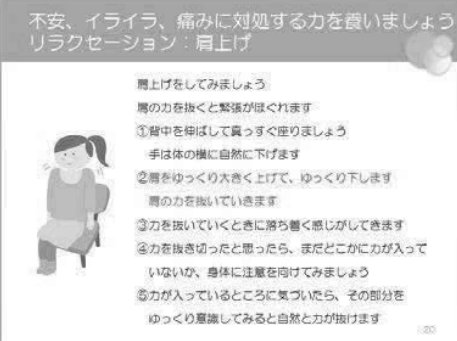
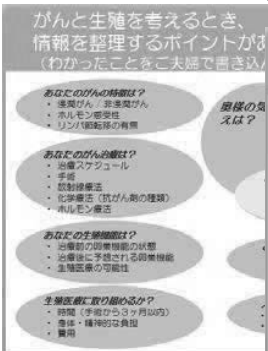
2017/1/29

心理支援セミナー

11



O!PEACEの介入群で患者に使用する冊子



12



介入者研修会の実施

- 一般的基準：明確な基準はないが、例えば北村(1993)によると、構造化された心理面接の習得のために20回のロールプレイを実施したと報告されている。

本研修では、

- 2014年12月に4日間： 8回のロールプレイ
- 2015年1月に3日間： 8回のロールプレイ
- 介入者は全員、ほぼ全ロールプレイに出席
- 研修終了時に、各介入者の面接をVTRに録画
- 後日、スーパーバイザーがVTRを視聴し、評定尺度項目に従って評定し、心理療法の質を確認

2015/7/8

鈴木班平成27年度第1回班会議

13



研修風景



2015/7/8

鈴木班平成27年度第1回班会議

14



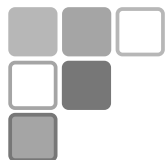
介入者訓練と評価

- スーパーバイザー2人が、各介入者のVTRを視聴し、
評価
 - 評価には、評価票を用いた
 - 評価後、スーパーバイザー間で正誤を照らし合わせ、矛盾点は議論により解決した
 - 矛盾点になりやすかったのは、心理教育技法、リフレーミングであった
 - 2月の会議で、スーパーバイザー、介入者で議論し、具体的な改善点を見出した
- 評価者間一致率
 - 評価者間一致率は91%
- 評価者間信頼性
 - 介入者ごとにk係数を算出した
 - $K=.778-.949$
- O!PEACEの介入者4人はほぼ全部の評価項目を満たし、かつ均質の面接ができることが示された

2016/2/5

研究成果発表会

15



介入担当心理士

訓練を受けた4人が全実施施設を担当しています

宮川智子



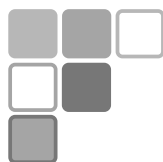
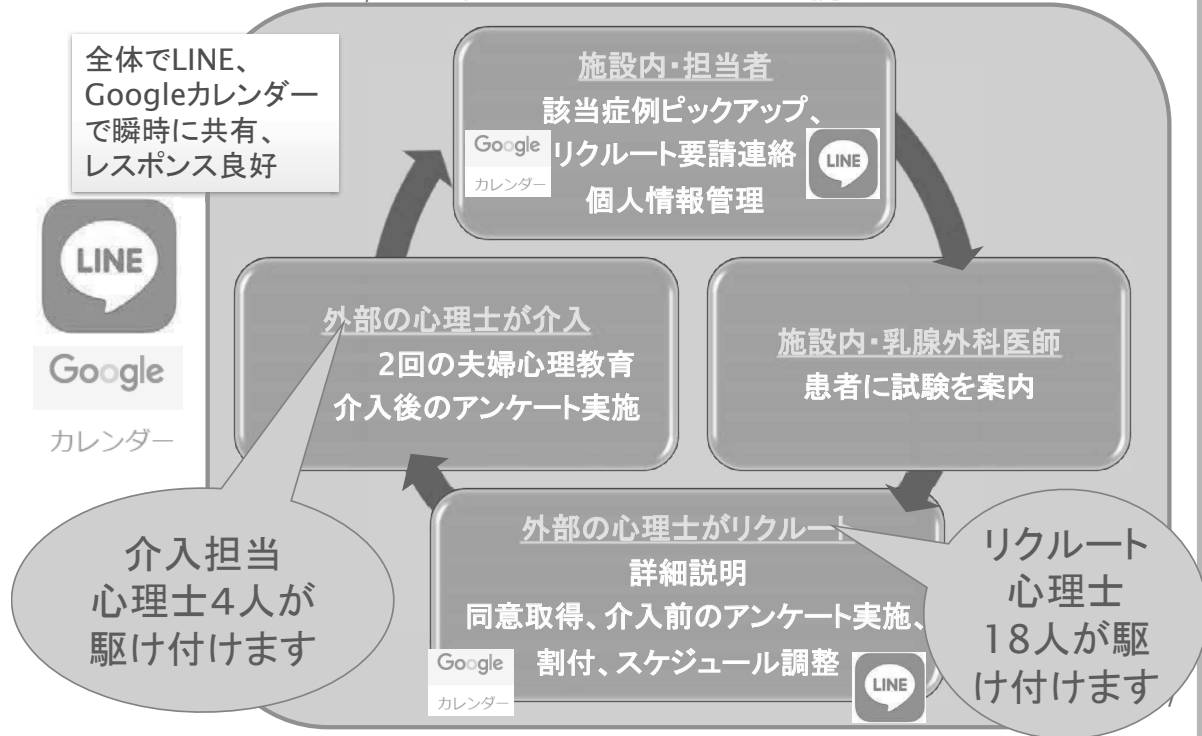
中島美佐子

小泉智恵

奈良和子

試験O!PEACEの迅速な連携、対応(2年目)

Google Calender、LINE(SNS) によって
 医師/担当者と心理士が迅速に連携、対応



募集時に
 患者に
 配布する
 チラシ

臨床試験にご参加くださる方を募集中です



乳がんの患者さんと配偶者の
 お二人でご参加ください

応募できる方（すべてに当てはまる方）

- 当院乳腺・内分泌外科またはプレストイメーシングセンターを受診中
- 遠隔転移のない初発乳がん
- 39歳以下の既婚女性
- 配偶者と一緒にご参加できる

臨床試験の内容

- 若い年齢でがんが見つかった場合、がんの治療後に待っている長い人生をどのように生きていこうか、将来子どもを望むのかということについて、がんの治療開始前に考える必要があります。そのため、複雑な気持ちになるかもしれません
- この臨床試験は、将来の子どものことを考えるための心理サポートが、通常診療と比べて効果があるかどうかを調べる試験です
- 子どもを希望される方も希望されない方も、まだどちらにも決めていない方も、すでに子どもがいる方もいない方もご参加いただけます
- 応募された後で、通常診療コースか心理サポートコースのいずれかに、コンピュータで無作為に振り分けられます
- 心理サポートコースは、ご夫婦で来院していただき、2回の対面式心理サポートにご参加いただけます
- すべてのご夫婦には、2回のアンケートにご回答いただきます

お問い合わせ先・お申込み先
 聖マリアンナ医科大学病院産婦人科 鈴木直

電話 044-977-8111 (内線6329 生殖内分泌外来)

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業））
 「若年乳がん患者のサイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」

2017/1/29

心理支援セミナー 18



担当心理士の紹介

□ 介入担当

奈良 和子
亀田総合病院

宮川 智子
亀田総合病院

中島 美佐子
木場公園クリニック

小泉 智恵
国立成育医療研究センター

□ リクルート担当

永井 静香
はるねクリニック銀座

後 ユミ子
ウィメンズクリニック大泉学園

越川 和子
東京都スクールカウンセラー

玉澤 知恵美
心理支援ネットワークPLUS

石井 慶子
ART岡本ウーマンズクリニック

佐藤 麻美
八千代病院

山下 真由
北里大学健康管理センター

伊藤 由夏
LUNA大曽根心療科

小林 志保
中部労災病院
心理支援セミナー

柴田 弥生
大田区教育センター

宮下 真由美
東京都スクールカウンセラー

島田 祐子
川村総合診療院

山本 美幸
東京ウィメンズプラザ相談室

小倉 智子
高橋ウィメンズクリニック

河田 幸子
亀田総合病院

小林 加代子
練馬区子ども発達支援センター

増田 友季美
横浜市教育総合相談センター

金子 恵
青山渋谷メディカルクリニック

2017/1/29

19



O!PEACE 参加施設



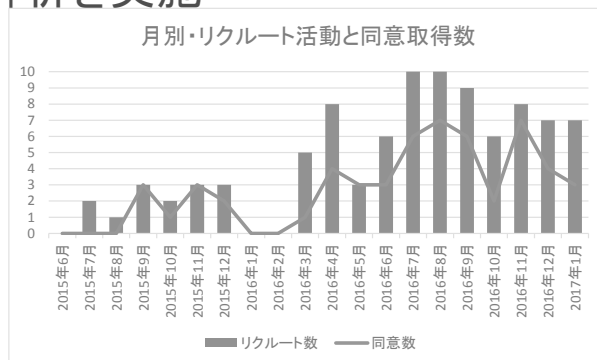
2017/1/

20



進捗状況

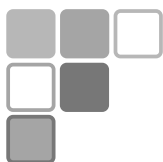
- 獲得症例数 55症例
 - うち脱落 5症例
- 試験終了数 48症例
 - 2例は現在実施中
- 48症例で中間解析を実施



2017/1/29

心理支援セミナー

21



中間報告1 背景因子

	O!PEACE群	通常診療群	P値
症例数	24夫婦	24夫婦	-
結婚年数	5.9年	7.6年	.197
子どもがいる夫婦数	12夫婦	18夫婦	.074
子どもの数	1.4人	1.6人	.454
精神科既往あり(妻)	3人	5人	.701
精神科既往あり(夫)	2人	2人	1.000

2017/1/29

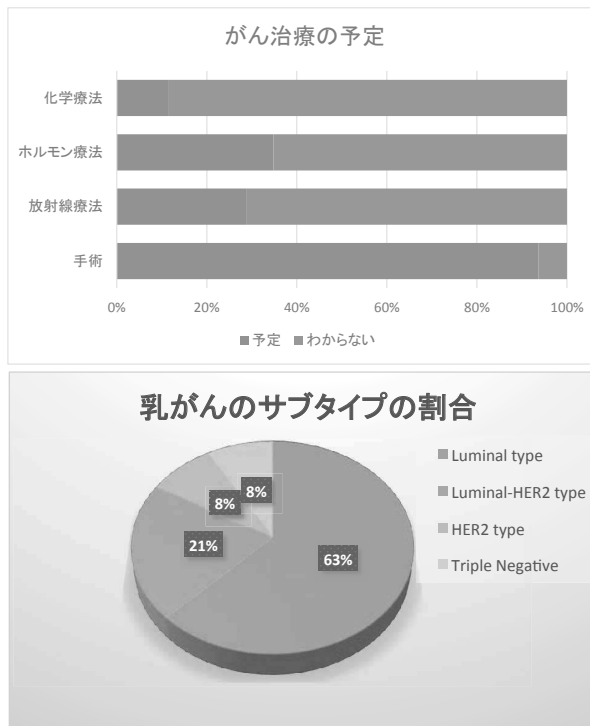
心理支援セミナー

22



中間報告2 がんの状況

- 全員ががんと告知されていた
- がん治療は手術のみ決まっている人が多かった

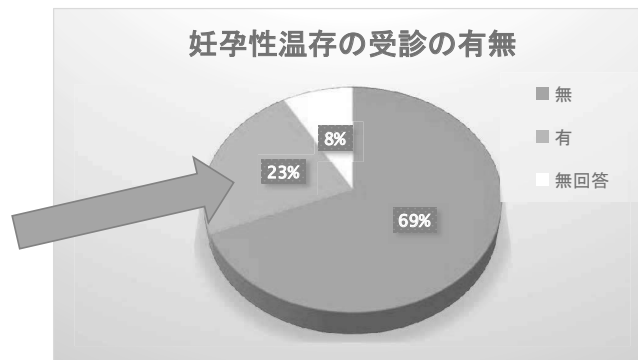


2017/1/29

23



中間報告3 妊孕性温存



- 妊孕性温存を受診した人(11人)のうち、採卵に至った人は10人

2017/1/29

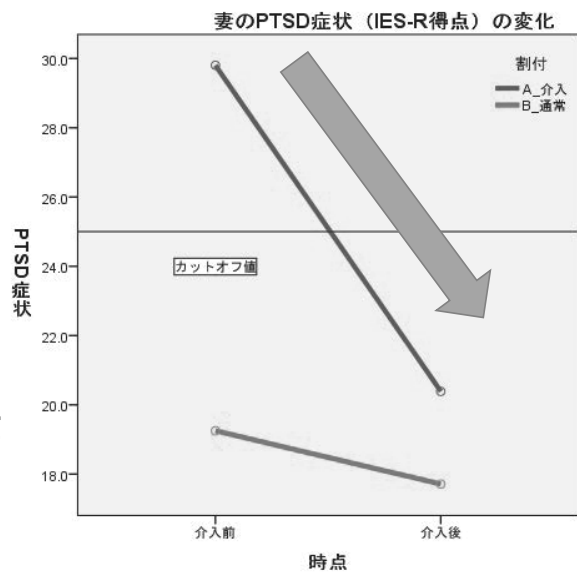
心理支援セミナー

24



中間報告4 介入の効果評価 プライマリエンドポイント

- 子どもの有無を共分散に投入し、割付(介入群、統制群の2水準)×時点(介入前、介入後)の、対応なし×対応ありの2元配置分散分析
- 妻 PTSD症状(IES-R得点)で割付×時点の交互作用に有意差 → 単純主効果を分析したところ、介入群に、介入後有意に症状低下



注) 共変量として子どもの有無を投入

2017/1/29

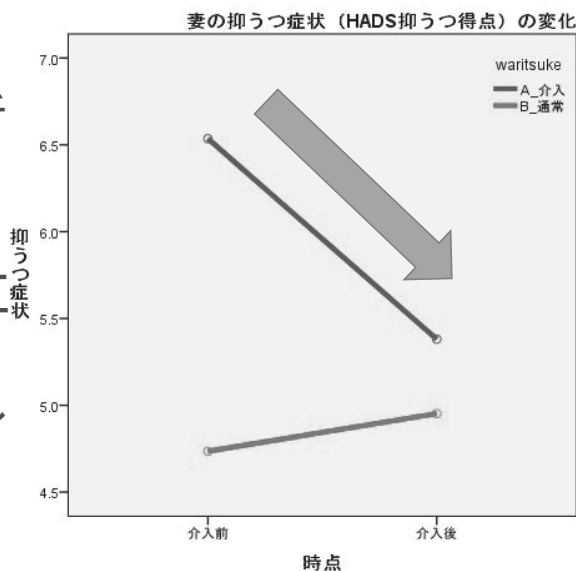
心理支援セミナー

25



中間報告5 介入の効果評価 プライマリエンドポイント

- 対応なし×対応ありの2元配置分散分析
- 妻 抑うつ症状 (HADS抑うつ得点)で割付×時点の交互作用に有意差 → 単純主効果を分析したところ、介入群に、介入後有意に症状低下



注) 共変量として子どもの有無を投入

2017/1/29

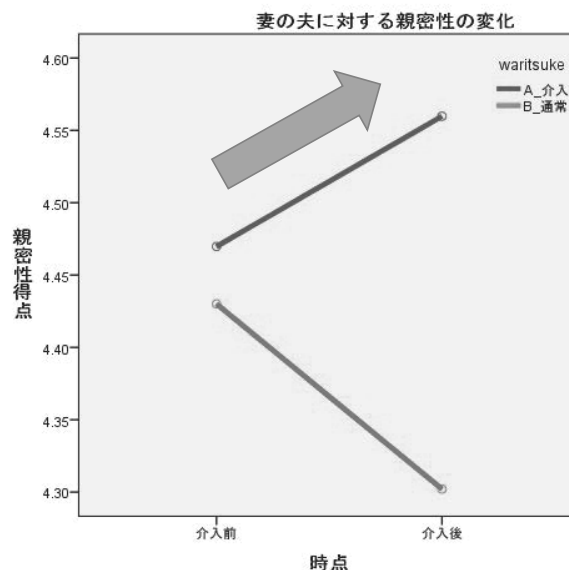
心理支援セミナー

26



中間報告6 介入の効果評価 セカンダリエンドポイント

- 対応なし×対応ありの2元配置分散分析
- 妻の夫に対する親密性で、割付×時点の交互作用に有意差 → 単純主効果を分析したところ、介入群に、介入後有意に親密性上昇

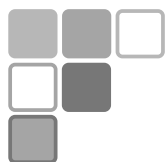


注) 共変量として子どもの有無を投入

2017/1/29

心理支援セミナー

27



残りの症例獲得まであと少し……



2017/1/29

心理支援セミナー

28



研究成果がまとまったら！

- 多くの方に利用していただけるようにしたいと思います
 - 養成講座、書籍など
- 応用して、独身未婚者などにもお使いいただけるようにしたいと思います

2017/1/29

心理支援セミナー

29



がん・生殖医療の心理支援：
 詳しくは、鈴木班ホームページへ
<http://www.j-sfp.org/o-peace/>

厚生労働科学研究 がん対策推進総合研究事業
 若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した
 妊孕性温存に関する心理支援体制の構築

夫婦で向き合う若年乳がん
 ～若年乳がん患者さんの妊孕性温存を考える～

若くして乳がんになった患者さんは、先々をどのように考えてよいかわからなくなって悩んでしまうことでしょう。特に若いご夫婦の場合は、将来の生活設計に大きな影響を与える重大事となります。私たちはそうした若年乳がんの患者さんの妊娠、出産の不安を治療方法や心理面から支援する情報サイトを開設しました。

研究への取り組み 一般・患者の皆さまへ 医療関係の皆さまへ 研究会メンバー

- ※ はじめに
- ※ 目指している方向
- ※ がんと分かったら
- ※ 情報整理のアドバイス
- ※ 若年患者の妊孕性の温存
- ※ 心理支援について
- ※ サイコロシヤルケア
- ※ 心理社会支援
- ※ 心理社会支援のポイント

研究会からのお知らせ 関連リンク

2016.03. ● 臨床試験にご参加くださる方を募集中です。PDF
 乳がんがわかったときに、将来の「子どもが乳がんをどうしたらよいか、がんが

- ※ 日本がん・生殖医療学会
- ※ 日本若年婦人科学会



2017/1/29

心理支援セミナー

30



謝辞

発表の機会をお与えくださいました、鈴木直先生に厚く御礼申し上げます。

指定発言としてご議論くださいます小池真規子先生、座長の労をおとり下さいます鈴木直先生に重ねて厚く御礼申し上げます。

臨床試験O!PEACEに多大なご理解、ご協力を賜りました患者様ご夫婦の皆様、試験参加施設の先生方、スタッフの皆様、リクルート、介入の心理士の先生方に深く感謝申し上げます。