

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

若年未婚乳がん患者における心理教育プログラムの開発  
若年乳がん患者の妊孕性温存と予後・妊娠に関する検討

研究分担者 山内英子 聖路加国際病院 乳腺外科 副院長・部長

研究要旨

若年乳がん患者にとって、乳がんの診断とともに、将来の妊娠・出産に対しての不安を覚える事はよくあり、妊孕性温存の手段を選択するしないに関わらず、がんの治療による妊孕性経の影響をきちんと情報提供していく事が重要である。一方、乳がんと診断されたばかりの患者は、術式選択、治療方針の決定のみならず、仕事との両立、経済的な問題など解決していく項目は多く、その情報提供は、タイミングや患者の受け入れをみながら行っていくことが重要と思われる。さらには、妊孕性温存が乳がん治療に及ぼす影響も検討すべきと思われる。今回、自施設における検討を行った。

本研究では妊孕性温存施行の予後に与える有意な影響は明らかではないものの、50ヶ月以降で生存曲線に差が認められ、再発増加の傾向がみられる。今後も注意深く妊孕性温存に取り組んでいく必要がある。引き続き、若年患者には治療と妊娠・出産に関する適切な情報提供を行い、妊孕性温存の機会を失わないよう、関係部門と連携して取り組む一方、多施設合同で症例集積を行うなどして新たな知見を見出すべく検討を行う必要がある。

研究協力者

和田朝香 聖路加国際病院乳腺外科  
梶浦由香 聖路加国際病院乳腺外科  
吉田敦 聖路加国際病院乳腺外科  
林直輝 聖路加国際病院乳腺外科  
竹井淳子 聖路加国際病院乳腺外科  
塩田恭子 聖路加国際病院女性総合  
診療科  
秋谷文 聖路加国際病院女性総合  
診療科  
鈴木明子 聖路加国際病院乳腺外科  
補助員

法は卵巣機能を低下させるため、妊孕性温存は大事な選択肢であるが、乳がん患者にとっての妊孕性温存とその後の妊娠の安全性は未だに明らかでなく、検討が必要である。妊孕性温存目的の卵巣刺激によるエストロゲン上昇の乳がんに対する影響は未解明で、予後を検討した報告も未だ少ない。

若年女性がん患者の妊孕性温存治療には卵子凍結、受精卵凍結、卵巣組織凍結の3つの選択肢がある。実際にどの生殖医療を選択するかは、がんの種類、がんの進行の程度、抗がん剤の種類、化学療法の開始時期、治療開始時の年齢、配偶者の有無などによって決定されていくが、疾患の治療が最優先事項であり、生殖医療の提供はその治療が遅延無く実施出来る事が原則である。原疾患の治療を担当する医師によって

A．研究目的

生殖年齢にあたる若年乳がん患者は増加しており、治療中、治療後に妊娠を希望する患者も多い。乳癌補助化学療法やホルモン療

妊孕性温存が可能であると判断された場合においてのみ実施されるべきである。

妊孕性温存対象患者の拾い上げは、問診票に加え看護師問診、医師の診察の中から行い、

- ✓ 妊孕性温存希望があるかどうか
- ✓ 生殖可能年齢か
- ✓ 妊孕性温存可能と判断できる乳癌の進行度か
- ✓ 術後薬物療法が必要と予想される症例か

を検討する。当院では、乳腺外科医からも妊孕性温存の手法などについて説明し、対象患者に婦人科外来（当院ではリプロダクション外来）の受診を勧める。婦人科との連携では、患者背景、病期、治療情報について乳腺外科からリプロ外来へ情報の提供を行い、リプロ外来からは温存治療の時期の相談などを受け、患者を通してだけでなく、医師や他職種間で情報を共有しており、定期的に、合同カンファレンスも行っている。

当院リプロ外来は2006年に発足し、近年では約50名程度の乳がん患者が毎年受診している。年齢中央値は37歳であり、妊孕性温存には卵子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結があり、胚凍結が最も確立された方法であり、卵子凍結に比べ、妊娠率、生産率は高くなる。卵子凍結、胚凍結の場合、調節卵巣刺激を行い、採卵することがガイドラインでも提唱されている。乳がん患者では薬物治療開始前の限られた時間で、ある程度の卵子を採取する必要があるため、調節卵巣刺激により一度に多数の成熟卵胞を育て、採卵を行う。乳がんマウスの実験では卵巣刺激によるエストロゲンの上昇が乳がんの増殖を促進させる可能性を示唆しており、過去の研究の中でより安全な卵巣調節刺激法としてレトロゾール併用法が確立されてきた。レトロゾール併用法でE2レベルの上昇を抑え、より多くの卵子や胚を獲得できることが裏付けられている。

また、レトロゾール併用で得られた胚の妊娠率は、レトロゾール併用せず不妊治療を施行した場合の妊娠率と変わらないという結果も出ており、これらの結果を受けて当院では現在、レトロゾール併用で調節卵巣刺激を行っている。

#### 1. 若年乳がん患者における妊孕性温存外来

(リプロ外来)受診状況と妊孕性温存(Fertility Preservation ; FP)施行率、方法について調査する。

2. 妊孕性温存施行の有無で患者を2群に分け、臨床病理学的背景と予後を検討し、その後の妊娠の有無も調査することを本研究の目的とした。

#### B . 研究方法

2006年-2012年に当院を受診した診断時年齢40歳未満の患者を若年乳がんと定義した。両側乳がん、非浸潤がん、手術未施行症例、stage 乳がんは検討から除外した。妊孕性温存は、卵子凍結、胚凍結、卵巣組織凍結のいずれかを行い、採卵誘発方法はレトロゾール併用アンタゴニスト法、クロミフェン法、アンタゴニスト法のいずれかを施行した症例とした。リプロ外来を受診し妊孕性温存を施行した群(FP群)と非施行群(NFP群)の2群に分けて比較検討した。臨床病理学的背景として、年齢、臨床最大腫瘍径、病理所見(病理学的浸潤径・核グレード・ER・PgR・HER2・リンパ節転移の有無・脈管侵襲の有無)、術前薬物治療の有無、術後薬物治療(内分泌療法・化学療法・分子標的治療)の有無、術後放射線療法の有無について2群間で比較した。予後は無病生存期間(disease-free survival ; DFS)で評価した。

#### C . 研究結果

当院の規定に則り臨床研究審査委員会に

て審査を依頼し、承認を得た。

対象は 489 例で年齢中央値 36 歳(23-39 歳)、観察期間中央値は 79 か月(1-132 か月)だった。リプロ外来受診は 57 人(11.7%)、うち FP 群は 28 人(49%)だった。NFP 群は 460 人だった。温存方法は卵子凍結 9 人 胚凍結 19 人 だった。患者の臨床病理学的背景は FP 群で病理学的浸潤径高値、リンパ節転移陽性、脈管侵襲ありで有意差をみとめた ( $p < 0.05$ )。局所再発転移は NFP で 73 例、FP は 7 例だった。妊孕性温存施行の有無によって DFS に有意差はみとめなかったが、50 か月以降で生存曲線に差が見られ、FP 群で再発転移が増加する傾向がみられた。

乳癌治療後の妊娠は FP 群で 8 人認めた。

#### D . 考察

当院は若年性乳がん患者が 3-4%と比較的多く、総合病院であり、早くから、がん患者に対して妊孕性温存に対する情報提供を「リプロダクション外来」として行なってきた。また、乳腺外科の間診票に「妊孕性に対する情報提供を希望するか、否か」の質問を設けており、拾い上げを行ない、積極的に乳腺外科情報提供を行なっている。乳腺外科外来での説明ののち、専門家からの説明を希望する症例は積極的にリプロダクション外来に紹介している。

乳がん治療前で、治療開始(手術あるいは化学療法)までに期間が限られているため、早い段階での情報提供と意思決定が必要なため、リプロダクション外来の予約は早くて当日、遅くとも次回来院時まで(2-3 日以内)にはとれるように配慮している。

実臨床では、卵巣誘発の安全性が明らかでないことから、当院では担癌状態にある術前化学療法前、術前の患者には採卵時に卵巣刺激を施行していない。サンプル数を増やし、長期的な卵巣刺激の安全性を検討する必要が

ある。先行研究・本研究とも、観察期間が短く、ホルモン陽性乳がんの晩期再発を考慮するとさらに長期の経過観察が必要である。

#### E . 結論

本研究では妊孕性温存施行の予後に与える有意な影響は明らかではないものの 50 ヶ月以降で生存曲線に差が認められ、再発増加の傾向がみられ、今後も注意深く妊孕性温存に取り組んでいく必要がある。引き続き、若年患者には治療と妊娠・出産に関する適切な情報提供を行い、妊孕性温存の機会を失わないよう、関係部門と連携して取り組む一方で、多施設合同で症例集積を行うなどして新たな知見を見出すべく検討を行う必要がある。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

なし

##### 2 . 学会発表

和田朝香、梶浦由香、秋谷文、吉田敦、林直輝、竹井淳子、塩田恭子、山内英子、若年乳がん患者の妊孕性温存と予後・妊娠に関する検討。第 25 回日本乳癌学会学術総会 福岡 2017.7.13-15

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 . 特許取得

なし

##### 2 . 実用新案

なし

##### 3 . その他

なし