

## 報 告

## 生殖・内分泌委員会

委員長 藤原 浩

副委員長 寺田 幸弘

委員 明樂 重夫, 苛原 稔, 岩瀬 明, 大須賀 穰, 折坂 誠  
片桐由起子, 金崎 春彦, 高井 泰, 浜谷 敏生, 丸山 哲夫

幹事 小野 政徳(専門委員会幹事)

生殖・内分泌委員会では常置的事業を含めて次の5つの小委員会で活動を行った。以下にその成果を記す。

## [1] 生殖医療リスクマネジメントシステム構築に関する小委員会

委員長：苛原 稔

委員：片桐由起子, 高井 泰, 辰巳賢一,  
浜谷敏生, 藤原敏博

研究協力者：岩佐 武, 桑原 章, 齊藤英和

## 1. 本小委員会の目的

本小委員会は生殖・内分泌委員会の常置事業として業務を推進しており、目的は以下のように設定されている。

- 1) 生殖医療に関連する諸問題点を検討し、必要に応じて適切な指針等を作成・公表する。
- 2) 生殖医療現場で発生したリスク事項について、その内容を調査し、リスク回避の観点から適切な対応を行い、必要に応じて指針等を作成・公表する。
- 3) 生殖医療の適切な推進の観点から、他の関連学会との連携を行う。

## 2. 実施事業

## 1) ART 施設での胚トレーサビリティのシステムの構築

ART 施設における胚管理システムの構築と胚管理のガイドライン策定を行うために、今年度は現状把握として、日産婦 ART 実施登録医療機関 607 施設を対象とした配偶子および胚の保存の管理実態を調査し、胚の移動、廃棄の実態の情報収集を行った。その結果、本邦では毎年約 15 万個以上の凍結胚が翌年以降に持ち越されている可能性が明らかとなり、今後、配偶子・胚の管理や移動に関する問題が顕在化することが危惧

された。以上より、配偶子・胚の管理基準や追跡方法に関するガイドラインの策定とシステムの構築が急務であると考えられた。

## 2) 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)への対応マニュアルの作成

厚生労働省からの依頼により、2011年に作成した重篤副作用疾患対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群(OHSS)を改定した。改定に際して委員長、委員、研究協力者による検討会議を2回開催し、修正・加筆すべき点について議論した。OHSSの予防法と対応策は2011年以降飛躍的に進歩しており、実際の臨床で用いられているこれらの方法を盛り込む形でマニュアルを改定した。主な改定点は以下の通りである。

- ① OHSSのハイリスク症例として、PCOS、第二度無月経、OHSS既往に加え、AMHが高値の症例を追加した。
- ② OHSSの発症予防法と対処法に関してまとめた表を追加した。採卵までの工夫として低卵巣刺激やGnRH agonistを用いたトリガーなどを提示したほか、採卵後の工夫として全胚凍結などを提示した。表の作成に際して、実際に臨床で用いられている予防法と齟齬のないものとなるよう留意した。
- ③ マニュアル内で提示されているOHSSの典型症例を最近のものに差し替えた。また、各症例の発症原因や今後改善すべき対応策についてのコメントを記載した。

## [2] 本邦における早発卵巣不全に対する生殖医療の実態調査に関する小委員会

委員長：丸山哲夫

委 員：石塚文平，河村和弘，高橋俊文，  
寺田幸弘，福田愛作

研究協力者：内田明花，古谷正敬

わが国も含め世界の諸国において，早発卵巣不全 (primary/premature ovarian insufficiency, POI) のわずかに残る妊孕性を引き出して，自身の卵子による妊娠を試みる，さまざまな治療法が行われてきた。しかし，現時点で十分なエビデンスのある不妊治療は卵子提供だけであり，施行可能な国では卵子提供が優先的あるいは最終的に推奨される。わが国では卵子提供や養子縁組が欧米に比較して一般的ではないことも一因となり，さまざまな不妊治療が試みられているが，その実態は十分には把握されていない。本小委員会では，わが国における POI に対する生殖医療の実態を明らかにすることを目的とした。

2019年度は，本小委員会の一期目に相当する2017～2018年度に設置された小委員会「本邦における早発卵巣不全に対する診療の実態調査—生殖医療を中心に—」により行われた調査結果(日産婦誌 71巻6号 833-853, 2019; J Obstet Gynaecol Res, Vol. 45, No. 10: 1975-1979, 2019 など)に基づいて，さらに詳細な実態の報告・発表ならびに対象施設を絞ったの POI 症例ごとの個票調査実施に向けて，年度内に開催された2回の小委員会などを通じて，必要な段取りや準備・方針について検討を行った。

上述の調査は本邦初の全国規模の POI に対する生殖医療の実態調査であった一方，POI 診断基準の目安は提示したものの各施設に POI の診断を委ねたことから，上述の調査の POI 患者には卵巣予備能低下例 (diminished ovarian reserve: DOR) や poor ovarian responder (POR) などが含まれていた可能性は否定できない。さらに，個別症例調査ではなかった上述の調査方式では，POI 患者数や生殖アウトカムなどについて厳密かつ正確性のある情報を求めるには限界があった。以上の問題点をふまえて，より正確な POI に関する生殖医療の実態を把握するためには，個票を用いた個別症例調査が必要である，と考えられた。

まず，上述の調査の対象となった産婦人科を標榜する全国5,261医療施設のうち，POI に対して生殖医療を行っていると回答した167施設が，今後の個票調査の対象候補施設として抽出された。既に認知されていた問題点として，上述の調査では，多数の POI 症例を有する複数の「ハイボリューム」施設からの回答・協力が得られていなかった。そこで，今後はそれらの施設

にも調査への協力・参加を得る方針となった。しかし，観察期間(症例組み入れ期間)のみを設けて症例の収集を行うと，多数の症例を組み入れて調べなければならないハイボリューム施設に大きな負担をかけることと，少数のハイボリューム施設の症例が全体の症例のほとんどを占めることにより，全国的な実態とは乖離した結果が得られる可能性などが指摘された。そこで，調査方法としては，観察期間を設定することに加えて，症例数の上限を設けることで，負担の軽減とデータの均てん化を図る個票調査方法を策定することになった。また，前方視的調査の実施も検討されたが，妊娠転帰をプライマリーエンドポイントに設定した場合，POI の低妊娠率のために1～2年間という小委員会の活動期間内では十分なデータが得られない可能性が高いことから，本小委員会では前方視的調査は行わずに後方視的な個票症例調査のみを行うことが決定された。

現在，症例調査個票の最終的な作成とともに，2020年度の上半期中の多施設共同研究という形での実施を目指して，関連する部局・施設と連携しながら調査体制の整備を進めている。

### [3] 子宮内膜症取扱い規約の改訂に関する小委員会

委員長：原田 省

委 員：大須賀稔，北脇 城，橋原久司，  
村上 節，百枝幹雄

研究協力者：明樂重夫，岩瀬 明，岡田英孝，  
片瀨秀隆，北島道夫，木村文則，  
熊切 順，甲賀かをり，谷口文紀，  
奈須家栄，平田哲也，前田長正，  
森 泰輔，山口 建，吉野 修

#### 1. 背景

わが国では，2010年に「子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編(第2版)」が本委員会より発刊されて以来，子宮内膜症の診断および治療の指針となってきた。その後，新規薬剤の登場や腹腔鏡手術の技術向上がなされたことにより，子宮内膜症患者の管理は大きく進歩した。したがって，現在の取扱い規約では十分な対応が難しくなっていることから，本規約の改訂に着手した。

#### 2. 活動報告

子宮内膜症取扱い規約(第2版)を約2年間で全面改訂して「子宮内膜症取扱い規約 第2部 診療編(第3版)」を出版することを目標とする。これまでに編集委員会を2回開催した。

第1回：2019年9月：国立京都国際会館：京都市

第2回：2020年1月：海峡メッセ：下関市

第1回編集委員会では、計21名の執筆分担者と各担当項目を決定し、目次およびCQの内容について討議した。本規約の作成手順と発刊スケジュールを確認した。第2回編集委員会では、執筆作業の確認および文献リストの配布を行った。文献収集については、日本医学図書館協会によるスクリーニングが終了し、各執筆者に関連文献が提供された。

### 3. 今後の計画

2020年4月に編集委員会を行い、進捗状況の確認および第1稿の査読を開始する。2020年度内には、第2稿の作成および校正を行う。つぎに、2021年度日本エンドメトリオーシス学会学術講演会において、CQを公開する場を設ける。出された意見を検討・修正したのちに、2021年4月の編集委員会において最終の校正を行い、2021年度内の書籍発刊を目指す。

#### [4]本邦における月経異常診断の標準化と実態調査に関する小委員会

委員長：岩瀬 明

委員：石川博士，久具宏司，高井 泰，  
平池 修，吉野 修

#### 1. 背景と目的

月経異常は、月経の開始と閉止の異常、月経周期と経血量の異常、随伴症状に分けられる。そのうち月経周期と経血量の異常については、FIGOではabnormal uterine bleeding(AUB)の名のもとに症状別分類法、原因別分類法が提案されている。一方、わが国では用語集第4版においてAUBの訳語として不正子宮出血があげられている。しかしながら、実際の臨床場においては、月経以外の性器出血を不正出血と呼称するなど、用語の統一性を欠いている懸念がある。さらに月経異常に関する用語も1990年に定義されたまま、見直しがされていない。このような状況に鑑み、本委員会では月経異常のうち主にAUBに関する定義と用語の見直しをFIGOの定義・分類に則して行うとともに、FIGO分類に準じたAUBの実態調査を行うことにより、本邦における標準的な月経異常診断の在り方について検討することを目的とする。

#### 2. 方法

前期(平成30年度)の本委員会においてFIGO分類(Munro MG et al. Int J Gynecol Obstet 2011; 113: 3-13, Munro MG et al. Int J Gynecol Obstet 2018; 1:

1-16)に準じて、AUBの症状別分類(FIGOシステム1)、原因別分類(FIGOシステム2)の日本語版(案)を作成した。2019年4月の本学会学術講演会中に小委員会報告の時間を設け会員から直接意見を聴取した。さらに本学会雑誌(2019年6月)に掲載し会員への周知を行った。用語および定義の変更について教育委員会へ提案し、今後の告知等に関し討議を行った。また新たに作成したAUBのFIGO分類の日本語版(案)を用い、月経異常に関する実態調査(アンケート調査)を実施した。

#### 3. 結果

会員からの意見等により、FIGOシステム1日本語版(案)および新たに定義するAUB関連用語に修正を加えた(表1, 2)。FIGOシステム2(PALM-COEIN分類および筋腫亜分類)の日本語版(案)についての修正はなかった。またFIGOで使用を推奨しない英用語と、それに代わって使用すべき用語を表3に示す。

実態調査では、5,277施設にアンケートを依頼し、1,060施設から回答を得た(回答率20.1%)。アンケート項目を表4に示す。期間中の初診患者総数は61,740人であり、うちAUBを主訴とした患者は8,081人(13.1%)であった。AUBの内容別(重複あり)では、月経周期の異常2,342人(29.0%)、持続期間の異常1,438人(17.8%)、規則性の異常2,001人(24.8%)、経血量の異常2,149人(26.6%)、月経間期出血2,487人(30.8%)、ホルモン治療中の予定しない出血455人(5.6%)であった。また原因別分類(重複あり)では、内膜ポリープ461人(5.8%)、腺筋症614人(7.8%)、平滑筋腫1,143人(14.4%)、悪性腫瘍および増殖症273人(3.4%)、凝固異常14人(0.2%)、排卵障害2,981人(37.7%)、子宮内膜機能異常1,016人(12.8%)、医原性308人(3.9%)、その他1,389人(17.5%)であった。一次調査については詳細を解析のうえ、二次調査の結果とあわせて学術誌に報告を予定している。

教育委員会での討議のうえ、月経異常に関する用語および定義の変更については、本委員会から会告の形で会員へ周知した後、順次、用語集、必修知識へ反映させていくこととなった。

#### 4. まとめ

実態調査については一次調査の解析終了次第、二次調査を実施予定である。二次調査では、症例個票を用いAUBの診断プロセスを明らかにすることを目的とする。

表1 FIGO AUB システム1 日本語版(初回案より一部修正)

パラメーター	標準	異常	☑
月経周期	出血なし=無月経		<input type="checkbox"/>
	希発 (>38 日)		<input type="checkbox"/>
	標準 (≥24 日, ≤38 日)		<input type="checkbox"/>
	頻発 (<24 日)		<input type="checkbox"/>
持続期間	標準 (≤8 日)		<input type="checkbox"/>
	過長 (>8 日)		<input type="checkbox"/>
規則性	標準もしくは順調(最短と最長周期の差が≤7.9 日*)		<input type="checkbox"/>
	不順(最短と最長周期の差が≥8.10 日)		<input type="checkbox"/>
経血量(患者主観)	過少		<input type="checkbox"/>
	標準		<input type="checkbox"/>
	過多		<input type="checkbox"/>
月経間期出血(月経と月経の間の出血)	なし		<input type="checkbox"/>
	不定期		<input type="checkbox"/>
	規則的	早期	<input type="checkbox"/>
		中間期	<input type="checkbox"/>
後期		<input type="checkbox"/>	
エストロゲン・プロゲステロン合剤やプロゲステロン単剤を含む性ステロイド製剤等治療中の予定しない出血(内服薬, IUS, 貼付剤, 注射剤)	非該当(ホルモン治療中ではない)		<input type="checkbox"/>
	なし		<input type="checkbox"/>
	あり		<input type="checkbox"/>

\* 月経周期の規則性(変動:最短と最長の周期の差)の標準範囲: ≤9 日(18~25 歳), ≤7 日(26~41 歳), ≤9 日(42~45 歳), 18 歳未満, 46 歳以上については症例ごとに判断する. IUS, intrauterine system

表2 小委員会で新たに定義した用語

用語 (上段:英語, 下段:日本語)	略語	説明
Abnormal uterine bleeding 異常子宮出血	AUB	経血量, 月経周期(頻度), 月経持続期間, 規則性において標準的な月経および消退出血と異なる子宮*からの出血
Heavy menstrual bleeding 重度月経出血/過多月経**	HMB	経血量の増加だけでなく, 月経周期の短縮, 持続期間の延長等, 理由の如何を問わず月経による出血量が増加し, 女性の QOL の低下をもたらすもの
Intermenstrual bleeding 月経間期出血	IMB	月経と月経の間にみられる出血 (時期により早期, 中間期, 後期に分類する) 従来の中間期出血は intermenstrual midcycle bleeding
Unscheduled bleeding 計画外出血	(なし)	性ステロイド製剤等によるホルモン治療中の予定しない出血

\* 腔内異物・外傷・炎症・子宮腔部腫瘍・子宮腔部びらん等直視下あるいはコルポスコーピーにて確認できる病変は含まない. よって“ectocervical”(頸管外) polyp からの出血は AUB に含まれず, 超音波検査でのみ確認できるような“endocervical”(頸管内) polyp からの出血は AUB に含まれるものとする.

\*\* 過多月経については従来の hypermenorrhea の訳語であるが, heavy menstrual bleeding の訳語としてもそのまま継続使用可能と思われる. heavy menstrual bleeding の説明を定義とする用語として新たに重度月経出血をあてるが, 過多月経とほぼ同義とする.

表3 FIGOにより使用を推奨しないとされた月経異常に関する用語と対応する日本語

FIGO で使用を推奨しない英用語	用語集第4版において対応している用語 (カッコ内は用語集に記載がない場合の一般的な日本語訳)	代わりに用いられる英語表現 (候補が2つあるものは、前者を優先する。優先順位の低いものをカッコで示す)
Dysfunctional uterine bleeding	機能性子宮出血	Non-structural AUB/(AUB unrelated to structural anomalies)
Epimenorrhagia	(月経過多)	Heavy menstrual bleeding
Epimenorrhoea	(頻発月経)	Frequent menstrual bleeding/menstruation/menses
Functional uterine bleeding	(機能性子宮出血)	Non-structural AUB/(AUB unrelated to structural anomalies)
Hypermenorrhoea	過多月経	Heavy menstrual bleeding
Hypomenorrhoea	過少月経	Light menstrual bleeding
Menometrorrhagia	(機能性子宮出血)	Non-structural AUB/(AUB unrelated to structural anomalies)
Menorrhagia	過多月経	Heavy menstrual bleeding
Metrorrhagia	不正子宮出血/子宮出血	Abnormal uterine bleeding
Metropathica hemorrhagica	(出血性メトロパチー)	
Oligomenorrhoea	希発月経	Infrequent menstrual bleeding/menstruation/menses
Polymenorrhagia	(頻発月経)	Frequent menstrual bleeding/menstruation/menses
Polymenorrhoea	頻発月経	Frequent menstrual bleeding/menstruation/menses
Uterine hemorrhage	子宮出血	Uterine bleeding

表4 一次調査アンケート項目

2週間の患者数	初診患者総数, AUB患者総数
AUBの内容別人数	無月経/希発/頻発, 過長, 不順, 過多, 月経間期出血, ホルモン治療中の予定しない出血
AUB患者の転帰	自施設で診断/他院へ紹介
AUBの原因別人数	内膜ポリープ, 腺筋症, 平滑筋腫, 悪性腫瘍および増殖症, 凝固異常, 排卵障害, 子宮内膜機能異常, 医原性, その他
二次調査への協力有無	協力する/協力しない

#### [5] 乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響の実態調査に関する小委員会

委員長：松崎利也

委員：井口雅史, 内田聡子, 小野政徳,

杉江知治, 堀江昭史

研究協力者：山崎玲奈

#### 1. 背景

わが国の乳癌罹患率は年々高まっており、それに伴い、挙児希望を有する年齢層の乳癌患者も増加している。閉経前患者に対するホルモン治療では、タモキシフェン(TAM)が第一選択薬となっている<sup>1)</sup>。2015年度から2018年度までの本委員会の小委員会「性成熟期乳癌患者におけるタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の

実態調査」において予想以上にTAM服用で卵巣過剰刺激が起こっていることがわかり、また子宮内膜にも器質的変化をきたすことが示唆された。さらに、抗癌剤による卵巣機能障害も危惧される。これらのことから、乳癌治療患者において卵巣機能の低下や子宮内膜の胚受容の低下などが潜在的に進行していることが懸念されるが、その実情はこれまで明らかにされていない。そこで、乳癌治療を受けた患者の妊孕性について、乳腺科と産婦人科の横断的かつ長期にわたる経時的な側面から実態調査を行うことを目的とした。

2019年度は、乳腺科医師および産婦人科医師を対象に、乳癌治療に際し妊孕性温存についてどのような考えをもっているか、また卵子および受精卵、卵巣組織

## 妊娠した患者の妊娠方法は？（複数回答可）

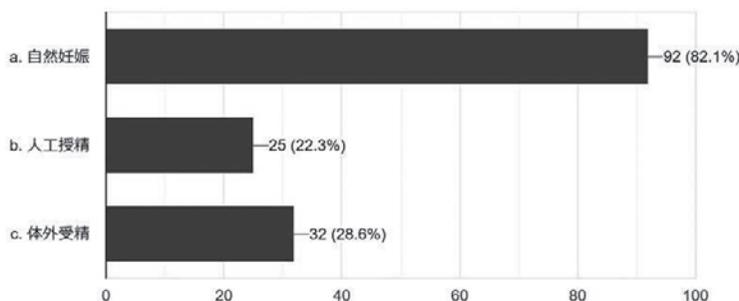


図1

凍結保存についてどのように対処しているか、乳癌治療後妊娠希望例、妊娠例はどの程度あるのかなどについて質問紙調査を行った。

## 2. 研究方法

## 【研究の対象】

倫理委員会の承認を得て、全国の乳腺科医師と産婦人科医師対象に乳癌治療後の妊孕性についての質問紙調査を行った。調査対象は、生殖医療を行っている産婦人科医師（ART登録施設・臨床研修指定病院）、乳腺科医師（乳癌治療認定施設・提携施設）とした。

## 【資料入手の方法】

乳癌治療認定施設・提携施設には、それぞれの乳腺科長あてに個々にメールにてweb媒体での回答を依頼し、集計した。また、全国臨床研修指定病院・ART登録施設の産婦人科長あてに質問紙を郵送し、返信をもとに、調査結果を集計した。調査の回答対象期間は2014年1月～2018年12月までとした。

## 【質問紙調査結果】

## ①乳腺科医師対象調査（乳癌治療認定施設・提携施設）

977施設に電子メールを送信し312施設より回答を得た（回答率31.9%）。回答施設は地域医療支援病院43.6%、大学病院24%、一般病院23.7%、クリニック8.7%であった。それぞれの施設のTAM投与患者は中央値45人/年であり、新規TAM投与は中央値15人/年であった。TAMにGnRHaを併用する症例の選択基準については、全例に施行という施設が5.4%、ハイリスク症例に施行が70.8%、若年者に施行が69.9%であった。具体的な年齢としては、35歳以下でGnRHaを併用するという施設が77.2%と多かった。TAMへのGnRHa併用期間は、5年間で56.1%と過半数を占

め、数年間とした施設が32.4%あった。乳癌治療前の卵凍結は49%の施設で実施されていた。ホルモン受容体陽性乳癌の術後に妊娠を許可した症例があった施設は51%であり、妊娠許可までのTAM投与期間は2年間以上の施設が56.7%、1年間の施設が13.1%であった。これに対し、5年間で答えた施設も6%あった。アンケート対象期間に、TAM使用後に妊娠した患者がいたと回答した施設は66%あり、その妊娠方法は、自然妊娠が82.1%と最も多く次に体外受精28.6%、人工授精22.3%であった（図1）。妊娠した患者が出産に至った割合は9割近くと通常の妊娠と比較して低くはない結果であった。妊娠を許可してから妊娠するまでの期間については、3年以内が57.5%、1年以内が35.8%で、妊娠例の多くは3年以内に妊娠に至ることがわかった。妊娠を試みている間に乳癌が再発した症例を経験した施設は7%であった。妊孕性温存について、産婦人科との連携ができていない施設が52%である一方、できていない施設が43.9%であった。連携先は、院外の産婦人科が多く、総合病院よりもクリニックに紹介されているケースが多いことが推測された。記述回答は、妊孕性温存のネットワーク形成が困難なことや、妊娠許可をだすタイミングやホルモン療法の中断の決定について再発リスクの間で判断材料となるエビデンスが不足していることから、現場の医師が、個々の患者にあわせて、悩みながら対応していることがわかった。

## ②産婦人科医師対象調査（産婦人科臨床研修施設・ART登録施設）

1,063施設に配付し、542施設より回答を得た（回答率50.9%）。乳癌治療前の受精卵および/または未受精

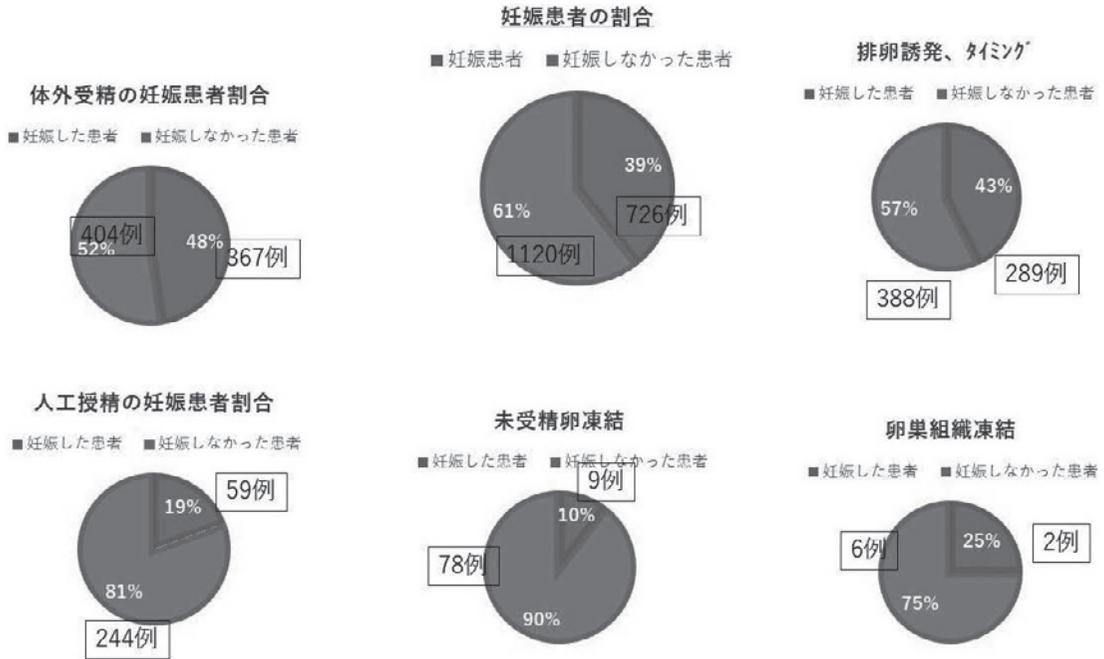


図2

卵凍結に携わった施設は22%であった。実施症例数が3例程度までの施設が半数以上であったが、実施症例数が30人以上の施設もあった。29%の施設で乳癌治療後の患者に不妊治療を行った経験があり、その多くの施設では数症例であるが、50症例以上に不妊治療を行った施設もあった。乳癌治療後に不妊治療をした症例のうち、妊娠に至った症例は39%であった。不妊治療の内容は体外受精が51%と約半数に実施されていた。不妊治療別の妊娠率は、体外受精が48%、排卵・タイミング療法が43%とそれぞれ高く、人工授精は19%と低かった。未受精卵凍結による胚移植では10%と低く、卵巣組織凍結の方が25%と高かった(図2)。妊娠の転帰は、出産が79%、流産が21%で、流産率は標準的な率であった。妊娠中の合併症では、分娩時異常出血が8%、後期流産・早産が10%と、これらは標準的な発生率であった。一方、分娩時癒着胎盤は8%と一般集団での発生率よりも高率であった。乳癌治療後の不妊治療実施例において子宮内膜の異常所見を認めていた症例は17%の施設で確認されており、異常所見の内訳は子宮内膜穴抜け像22%、菲薄化39%、子宮内膜ポリープ39%であった。記述回答では、妊娠・着床に関することとして、「受精卵凍結をしておいても胚

移植をしたら着床不全になる。受精/未受精卵の凍結後、胚移植の実際の妊娠率が低い。TAMにより子宮内膜の小嚢胞化が一旦起きると長期間改善しない。移植を繰り返しても妊娠しにくい。」という意見があった。その他は癌と生殖に関わることで、「排卵誘発剤・ホルモン補充周期胚移植・黄体補充・OCがすべて乳癌には禁忌であるためどこまで使用してよいか、E<sub>2</sub>上昇の許容範囲がわからない。産婦人科側でも妊孕性温存をしたくても紹介施設がない。」という意見があった。

### 3. 考察

乳癌治療で用いられるシクロホスファミドは卵巣に不可逆性の障害を来しやすいことが知られている<sup>2)</sup>。またこれまでにTAMを使用した後は、卵巣機能を障害しないが妊娠率は低いという報告がされている<sup>3)</sup>。しかし、乳癌治療後の不妊治療の現状について国内の状況は明らかとなっていない。今年度は、妊娠を希望する乳癌患者における妊孕性温存や乳癌治療について、また、妊娠に至っている症例はどれくらいあるのか、乳腺科医師・産婦人科医師がどのような問題に直面しているかについて把握することを目的として、国内の乳腺科および産婦人科に対する大規模なアンケート調査を行った。

乳腺科医師対象の質問紙調査では、TAMにGnRHaを併用している症例は35歳以下などの若年やhigh risk症例であり、また、TAM投与期間は56.1%の施設が5年としていたが、数年としている施設も32%であることがわかった。以前はTAM単独投与が主流であったが、近年はGnRHa併用でhigh risk例や若年例の予後が改善するというエビデンスが確立しつつあり、TAMとGnRHaの併用例が増えているものと思われる<sup>1)</sup>。併用期間についても、5年間の併用で再発抑制効果が確認されていることから、以前よりも長い5年間の併用投与を実施する施設が主流になっている<sup>1)</sup>。乳癌治療前の受精/未受精卵凍結を対象期間内に実施した施設は全体の49%であったが、それらの施設以外に該当者がいなかったため実施しなかった施設があることを考えると、現在の日本では妊孕性温存を考慮する乳腺外科施設が多くなっているものと思われる。妊娠を許可した症例があった施設は51%で、TAMの治療期間が5~10年であり、治療を完遂すると高齢になること、再発リスクが高い症例では妊娠許可できないことを考えると高い数値といえる。

妊娠を許可する前のTAM投与期間は、最低2年必要としている施設が56.7%と最も多かった。これは、TAM投与2年で妊娠許可する臨床試験(POSITIVE臨床試験)が進行中であることも影響していると思われるが、現時点では確立されたエビデンスはない。化学療法やTAM投与した後は妊孕性温存していないと妊娠できないと思っている乳腺科医師や患者が多い中で、今回の結果ではTAM使用後に妊娠した患者の妊娠方法で自然妊娠が82.1%と高率であったことは、治療に携わっている医師や患者に希望を与える結果であろう。しかしながら、乳癌が再発しているのも事実であり、妊娠を試みている間の乳癌再発例を7%の施設で経験していた。再発にTAMの投与期間短縮や、不妊治療が影響したかどうかについては今後の調査研究が必要である。

産婦人科医師対象の質問紙調査では、対象が産婦人科を受診した患者というバイアスが入っており乳癌治療を行った全患者を反映した数値ではない。しかしながら、今回の集計結果では、乳癌治療後に産婦人科で不妊治療を行った患者の妊娠率は39%であった。一般不妊治療の患者ではドロップアウトした症例を完全に拾い上げることが困難であるため、実際の妊娠率はこれよりももう少し低いものと思われる。また、妊娠例の治療法の内訳は、体外受精が51%と半数を占めてお

り、乳腺科へのアンケートで自然妊娠が82.1%であったことは対照的である。産婦人科を受診している患者は、主として自然妊娠しなかった患者や卵子・胚凍結の患者なので、その背景を反映して2つのアンケートで大きな差が出ているものと思われる。すなわち、乳癌治療をしても後に自然妊娠できる患者が多いが、産婦人科で不妊治療を行うことになった患者の妊娠率は現状では39%以下であることを示している。妊娠の転帰については、流・早産率などは通常の妊婦とあまり変わらないが、癒着胎盤は8%と明らかに高率であった。これは体外受精症例が多いことだけでは説明がつかない数値なので、TAMによる子宮内膜の変化などとの関連について今後の調査が必要である。子宮内膜の異常所見は穴抜け像、菲薄化、ポリープ像があり、乳癌治療後に高頻度で認められたが、TAMおよび化学療法の影響について更に調査する必要がある。

今回の大規模な全国アンケート調査により、現在の日本における乳癌患者の妊孕性温存、妊娠の実態の全体像が把握できたと考える。実際の妊娠率とTAMや化学療法、GnRHaなどの個々の治療との関連や、子宮内膜異常所見については、研究協力施設を限定した詳細な後方視的観察研究を来年度の調査研究として計画している。

#### 4. まとめ

乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響について乳腺科と産婦人科を対象に大規模な全国アンケート調査を行った。乳腺科対象調査では、乳癌治療後に多くの患者が自然に妊娠していることがわかった。一方、産婦人科医師対象調査では、ARTを含む不妊治療を行っても妊娠に至らない例が多数存在していることが明らかになった。2020年度は、施設数を限定しさらに詳細な調査を行う。乳腺科医師・産婦人科医師の連携が構築されている施設および生殖医療専門施設を対象とした後方視的観察研究により、種々の乳癌治療が女性の妊孕性と不妊治療妊娠率および妊娠の転帰に及ぼす影響を明らかにする予定である。

#### 【参考文献】

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-784

- 2) Abdel-Razeq H. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for ovarian function and fertility preservation for patients with early-stage breast cancer. *Cancer Manag Res* 2019 ; 11 : 4273-4282
  - 3) Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. *Fertil Steril* 2017 ; 107 : 243-252 e5
  - 4) Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 3113-3122
-