

がん対策推進協議会  
2014.12.12



## 若年がん患者のQOL向上を志向したがん・生殖医療の実践 —問題点と解決策



鈴木直

聖マリアナ医科大学産婦人科学

若年がん患者のQOL向上を志向した、がん・生殖医療の実践

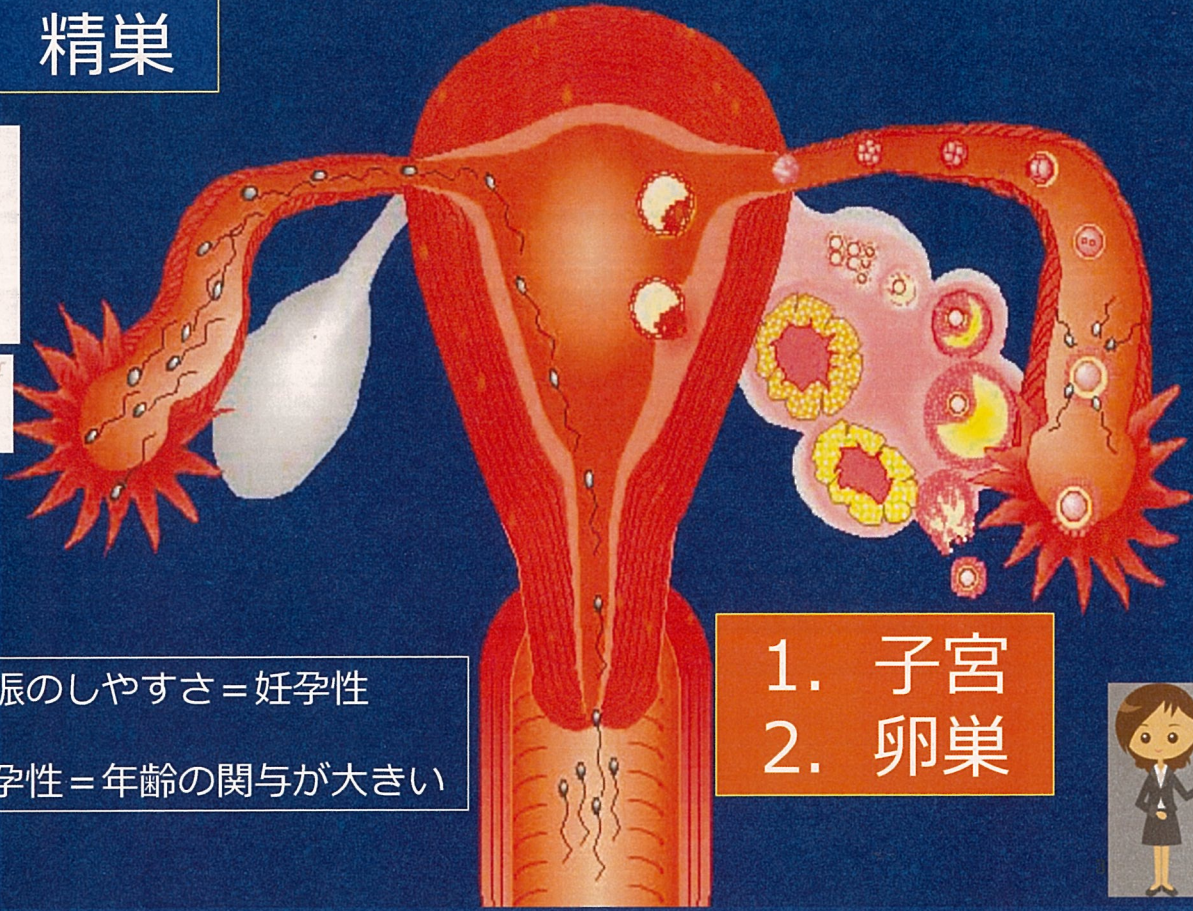
### 対象：

1. これからがん治療によって妊孕性が消失する可能性のある若年がん患者
2. がん経験者に対するQOLの維持（男性として、女性として・・・）



# 妊孕性

## 1. 精巣

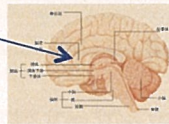
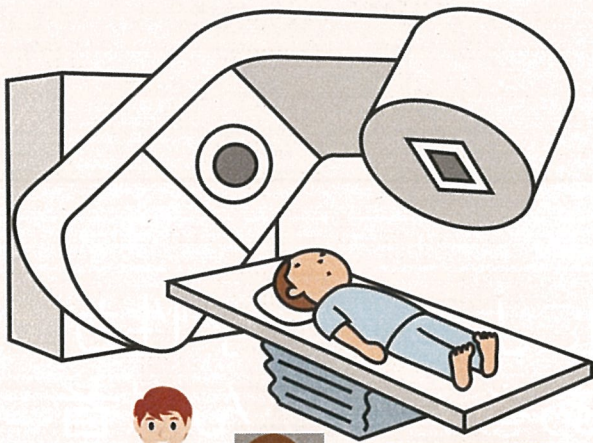


- ✓ 妊娠のしやすさ = 妊孕性
- ✓ 妊孕性 = 年齢の関与が大きい

1. 子宮
2. 卵巣



## 将来の妊娠に備えた凍結保存



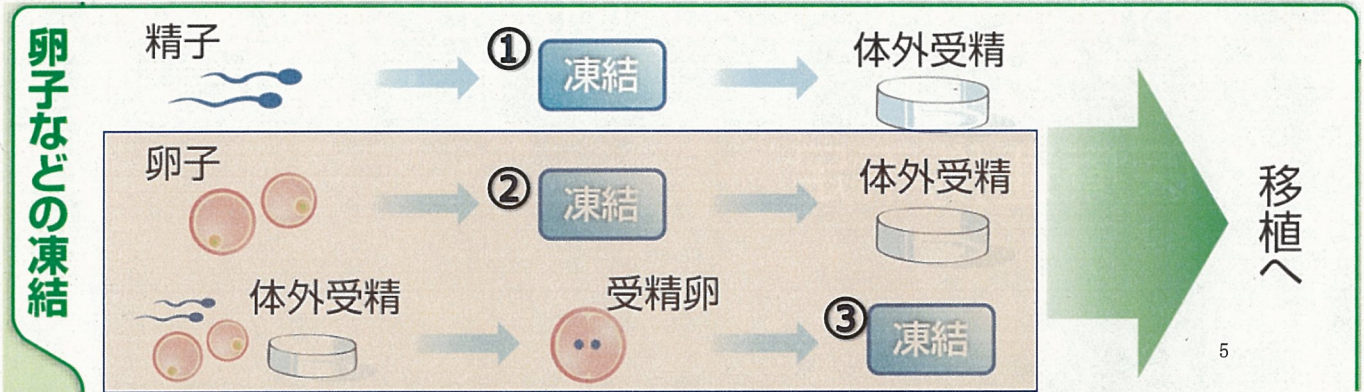
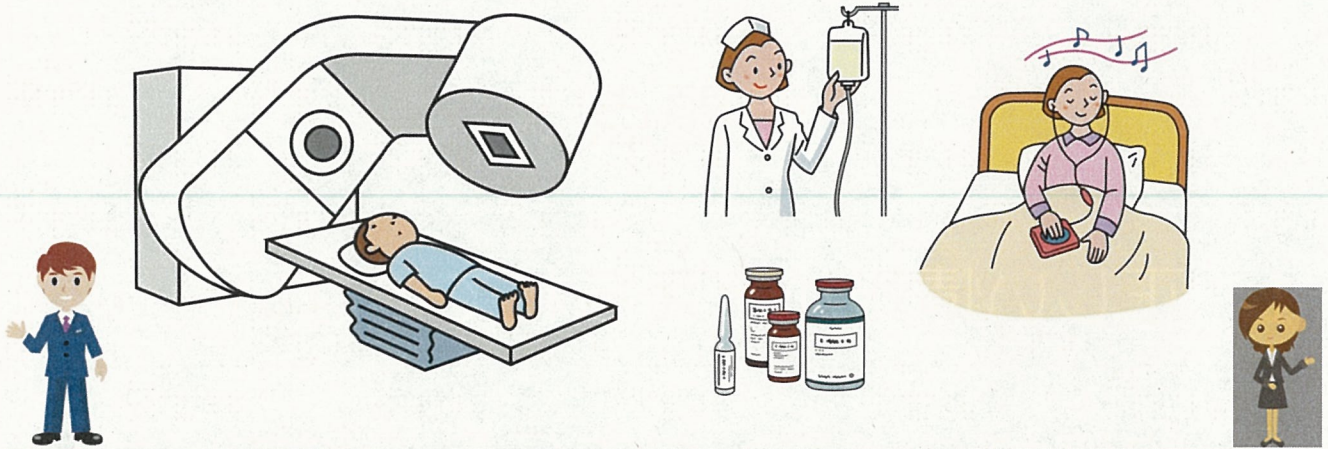
放射線を使った治療

抗がん剤を使った治療





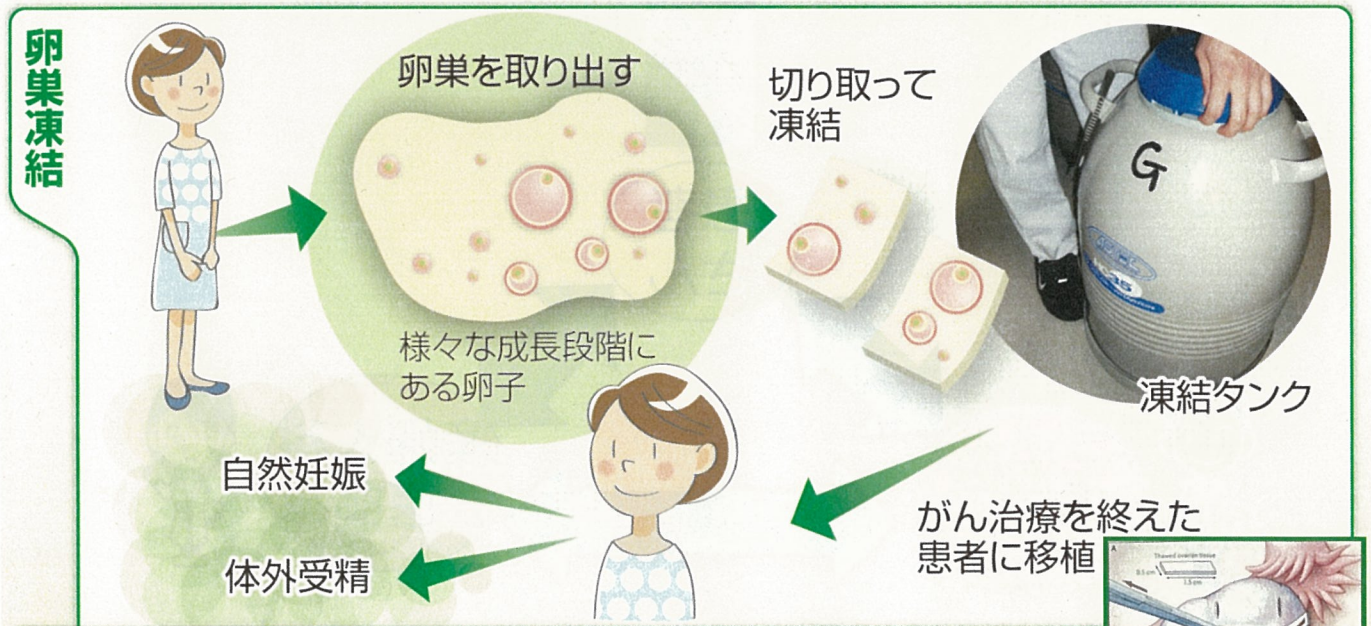
# 将来の妊娠に備えた凍結保存



# 将来の妊娠に備えた凍結保存

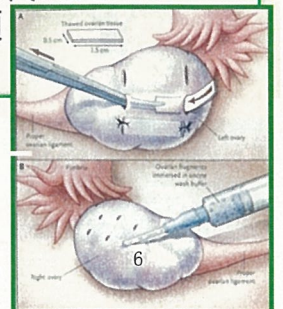
## 卵巣組織凍結・移植 (ベルギー 1997年~)

欧米で約4,000例の凍結症例生児数→現在40例強(本邦の2例)



小児 未婚 既婚

**OK**

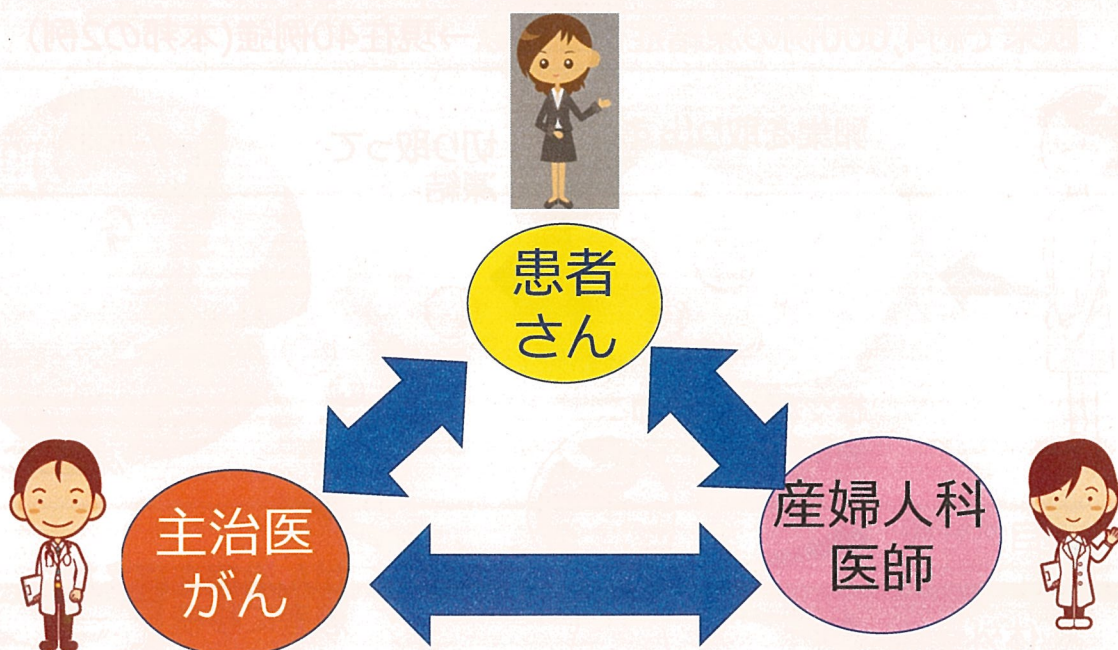




## 問題点：

1. 正しい情報が伝えられていない
2. 的確なタイミングで伝えられていない
3. 医療連携不足

### 妊孕性温存の診療：問題点①

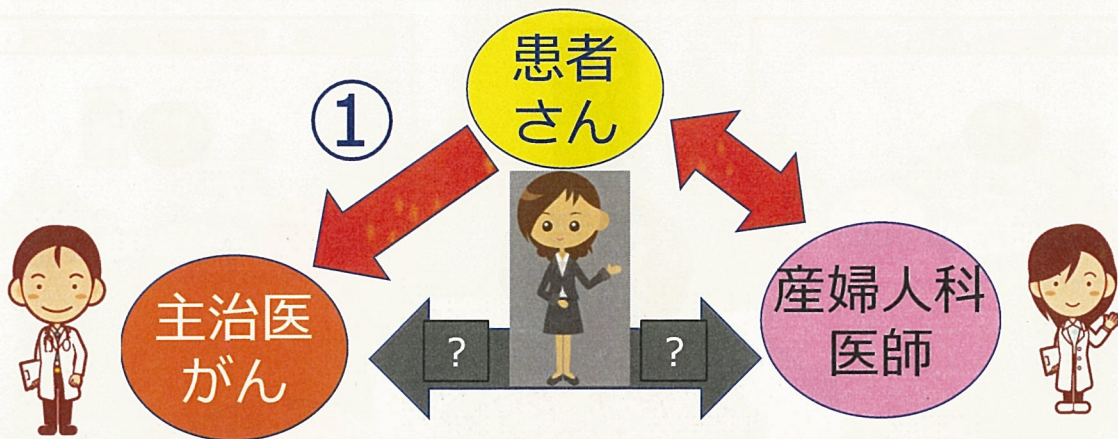


- 正しい情報が、迅速に的確に患者さんへ伝わっているか？
- 正しい情報や問題点が、医師間で共有されているか？



## 妊孕性温存の診療：問題点①

### 問題点①：患者さんを介した連携

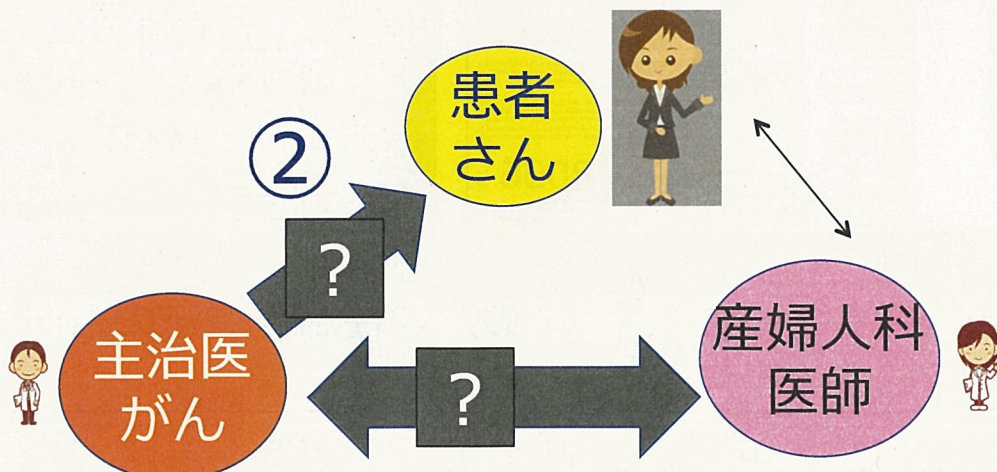


#### 問題点

1. 生殖医療を専門とする医師の抗がん治療に関する知識不足
2. 主治医との連携が乏しい

## 妊孕性温存の診療：問題点②

### 問題点②：正確な情報提供の不足・・・？



#### 問題点

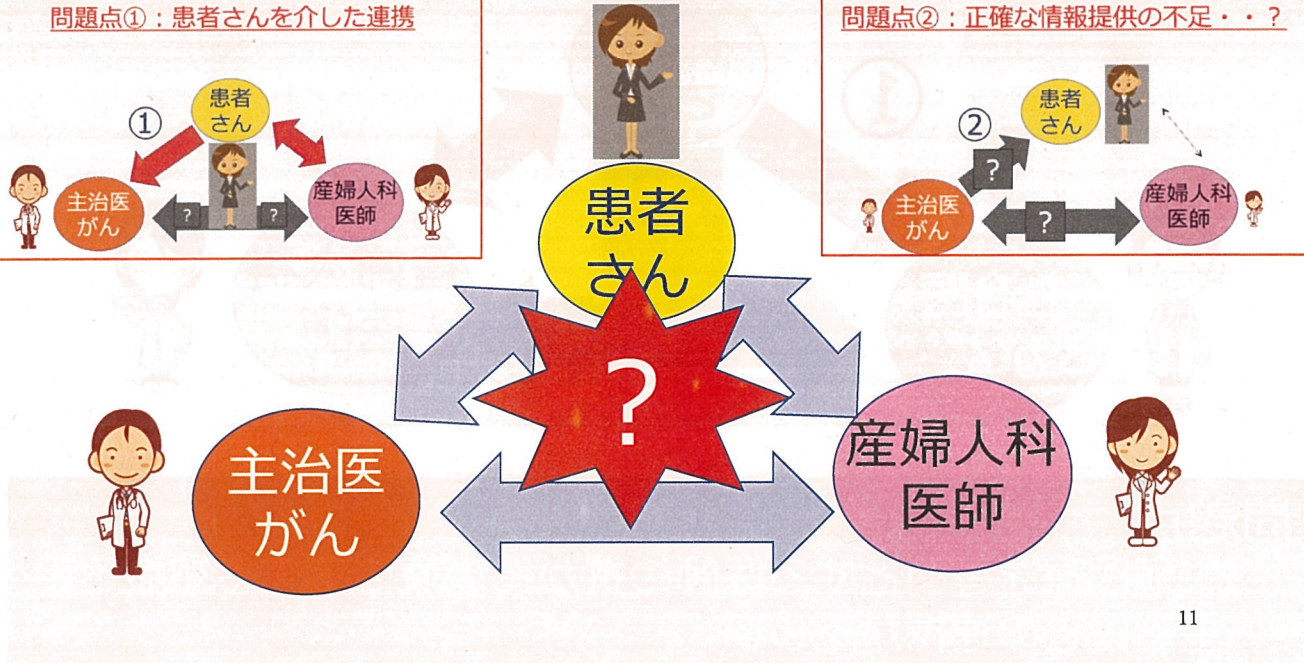
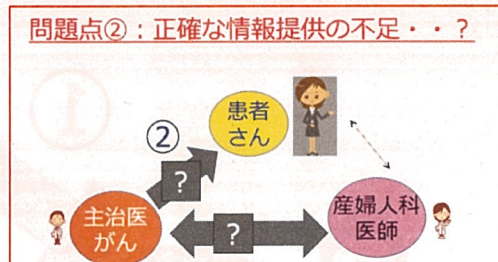
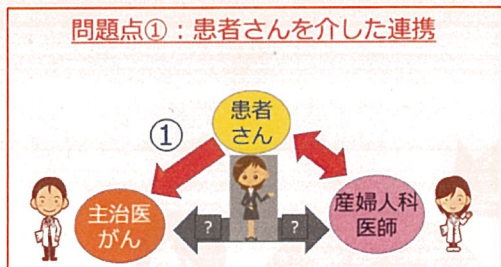
1. 主治医（がん）の妊孕性温存に関する知識不足
2. 患者さんへの情報提供不足
3. 生殖医療を専門とする医師との連携が乏しい



# 妊孕性温存の診療：問題点

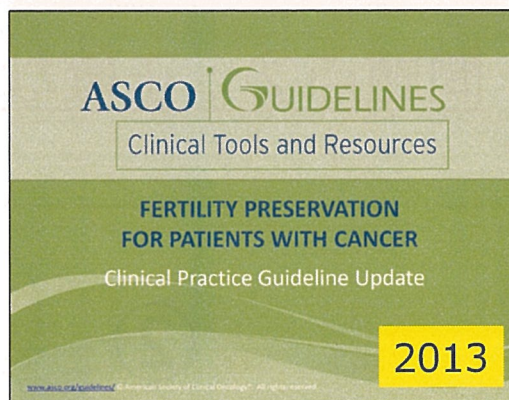
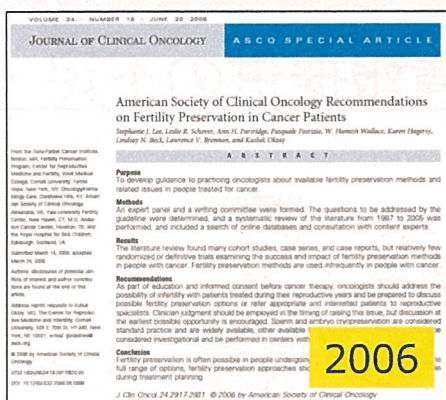
## 問題点

1. 抗がん治療に対する悪影響→治療開始の遷延や治療拒否
2. 温存できる可能性があった妊孕性が、失われる



11

## ASCO2013



“目的：

がん治療医を対象に、がん患者の妊孕性温存療法の指針を作成すること。

要点：

- ◆ オンコロジスト→削除
- ◆ **ヘルスケアプロバイダー**：腫瘍内科医、放射線腫瘍医、婦人科腫瘍医、泌尿器科医、血液腫瘍医、小児腫瘍医、外科医、看護師、ソーシャルワーカー、精神科医、その他の医師以外のプロバイダー
- ◆ 卵子凍結はもはや試験的診療ではない
- ◆ アバスチン（ベバシツマブ）→卵巣毒性有り

12



## 問題点：情報不足

✓ 生殖に関する知識不足 . . . .

### 化学療法誘発性無月経（タキサン系薬剤）

乳癌の術前化学療法パクリタキセル単剤週1回投与法が閉経状況に及ぼす影響について

乳癌の臨床 18, 441-445, 2003

タキサン系薬剤の卵巣毒性の有無は不明

パクリタキセル 80mg/m<sup>2</sup> 毎週投与x12回

平均年齢 42.9歳(27-51)

89.2%が12回完遂

94.3% (33/35)がパクリタキセル投与中に無月経



月経再開症例 12例 (36.4%)



閉経例 20例 (58.8%)

パクリタキセル投与により、  
60%弱の乳がん患者が閉経となる！！



# 化学療法誘発性無月経（タキサン系薬剤）

乳癌の術前化学療法パクリタキセル単剤週1回投与法が閉経状況に及ぼす影響について

乳癌の臨床 18, 441-445, 2003

タキサン系薬剤の卵巣毒性の有無は不明

94.3% (33/35)がパクリタキセル投与中に無月経

↓  
月経再開症例 12例 (36.4%)

↓  
閉経例 20例 (58.8%)

20例の内訳  
30-39歳 2例  
40-44歳 3例  
45-49歳 10例  
50-59歳 5例

→ 5.9%

パクリタキセル投与により、  
60%弱の乳がん患者が  
閉経となる??

## その他の問題点.....

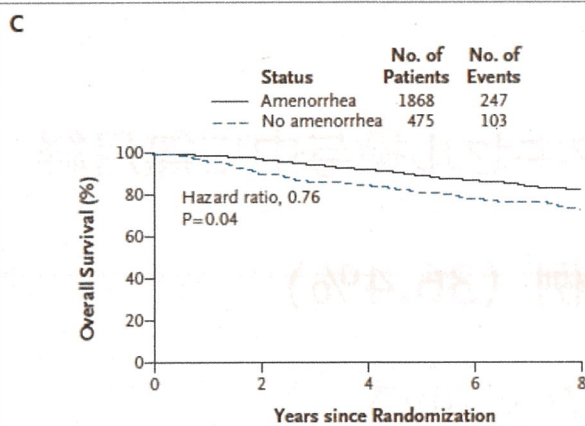
### The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 3, 2010 VOL. 362 NO. 22

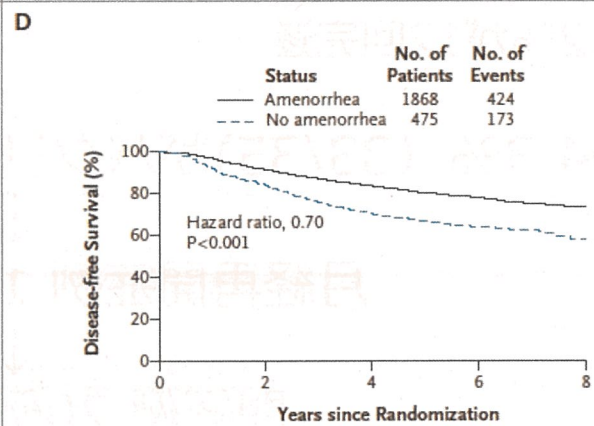
#### Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer

Sandra M. Swain, M.D., Jong-Hyeon Jeong, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Joseph P. Costantino, Dr.P.H., Eduardo R. Pajon, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., James N. Atkins, M.D., Jonathan Polikoff, M.D., Victor G. Vogel, M.D., M.H.S., John K. Erban, M.D., Priya Rastogi, M.D., Robert B. Livingston, M.D., Edith A. Perez, M.D., Eleftherios P. Mamounas, M.D., M.P.H., Stephanie R. Land, Ph.D., Patricia A. Ganz, M.D., and Norman Wolmark, M.D.

- ◆ “AC→T療法はAT療法あるいは concurrent ACT療法と比較して、DFSを改善した。また、AT療法と比較してOSも改善した。
- ◆ 化学療法誘発性無月経は、治療法やエストロゲン受容体の有無に関わらず、OSとDEFを改善する。”



No. at Risk	0	2	4	6	8
Total	2343	2251	2067	1111	373
Amenorrhea	1868	1825	1685	897	284
No amenorrhea	475	426	382	214	89



No. at Risk	0	2	4	6	8
Total	2343	2101	1838	974	323
Amenorrhea	1868	1705	1519	797	250
No amenorrhea	475	396	319	177	73



**Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics of the Patients.**

Characteristic	Sequential-ACT Group (N=1783)	Doxorubicin-Docetaxel Group (N=1784)	Concurrent-ACT Group (N=1784)
Age at study entry			
Median (yr)	51	50	51
<50 yr (%)	46	46	44
Menopausal status (%)			
Premenopausal or perimenopausal	45	47	45
Postmenopausal	54	51	54
Unknown	1	1	1

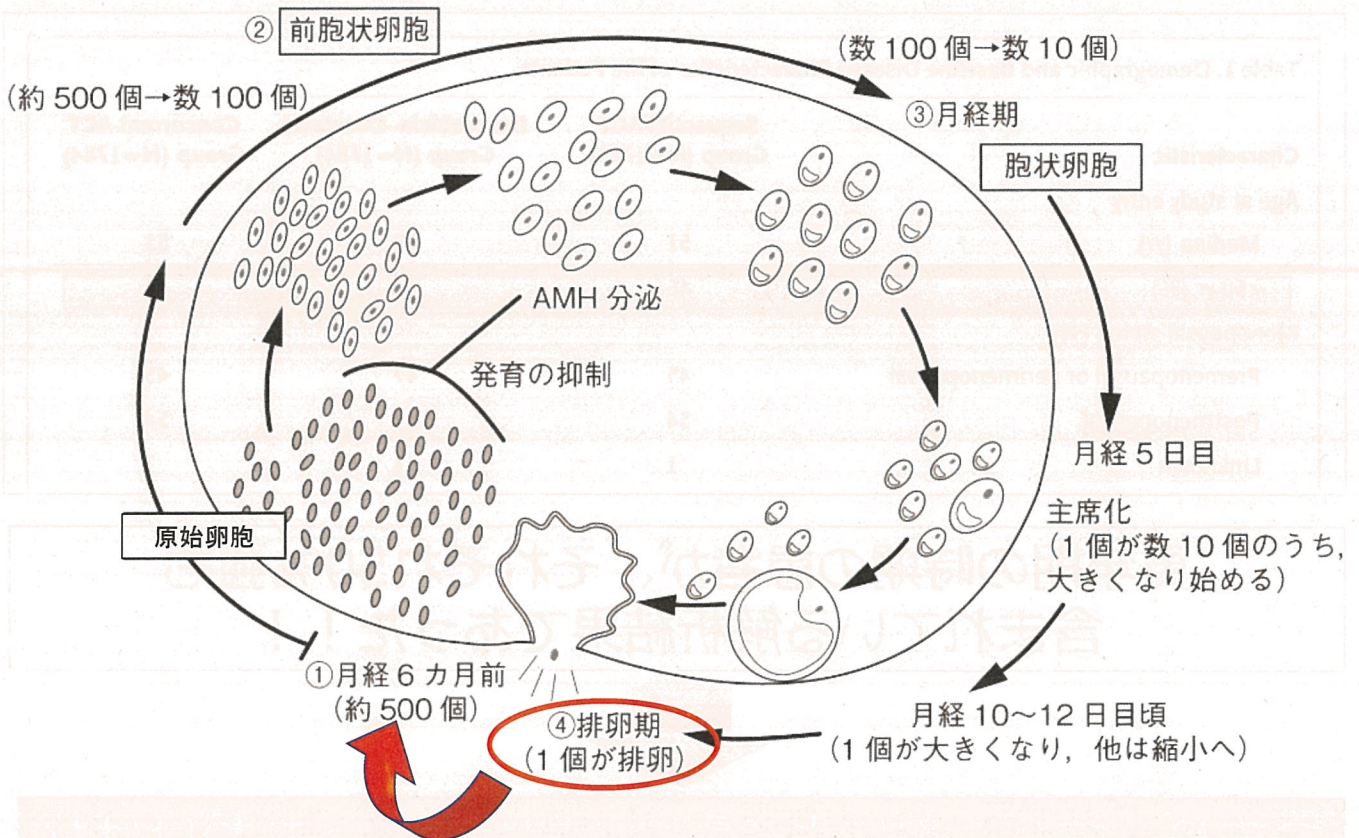
更年期の時期の患者が、それぞれ50%強も含まれている解析結果であった！！



つまり、抗がん剤による影響で閉経になったわけではなく、自然に閉経となる集団が半分も含まれていた！

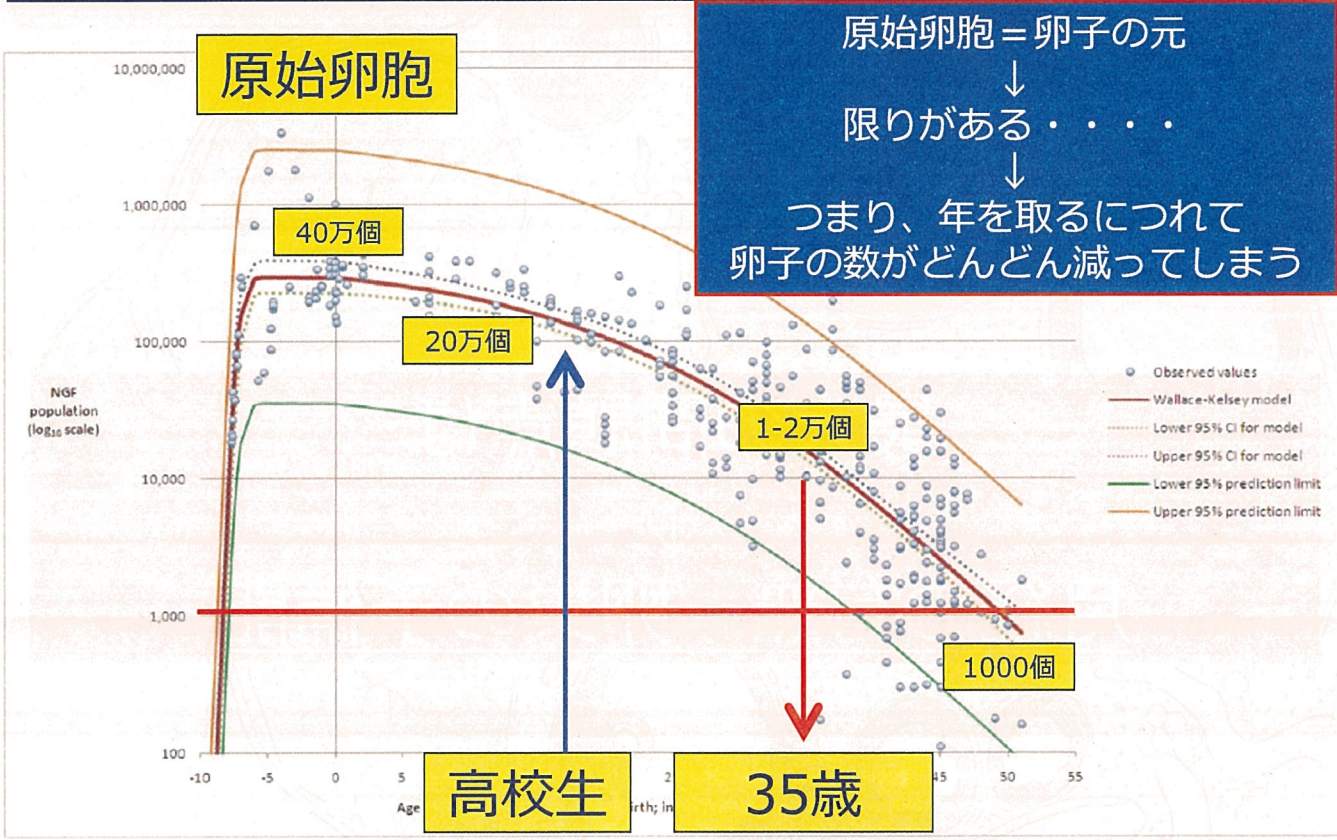






これからの乳癌診療2012-2013 (第1版): 金原出版  
 第6章 トピックス: 2. 若年乳癌患者における妊孕能温存の可能性について—がん・生殖医療の裏面  
 杉下陽堂、鈴木直

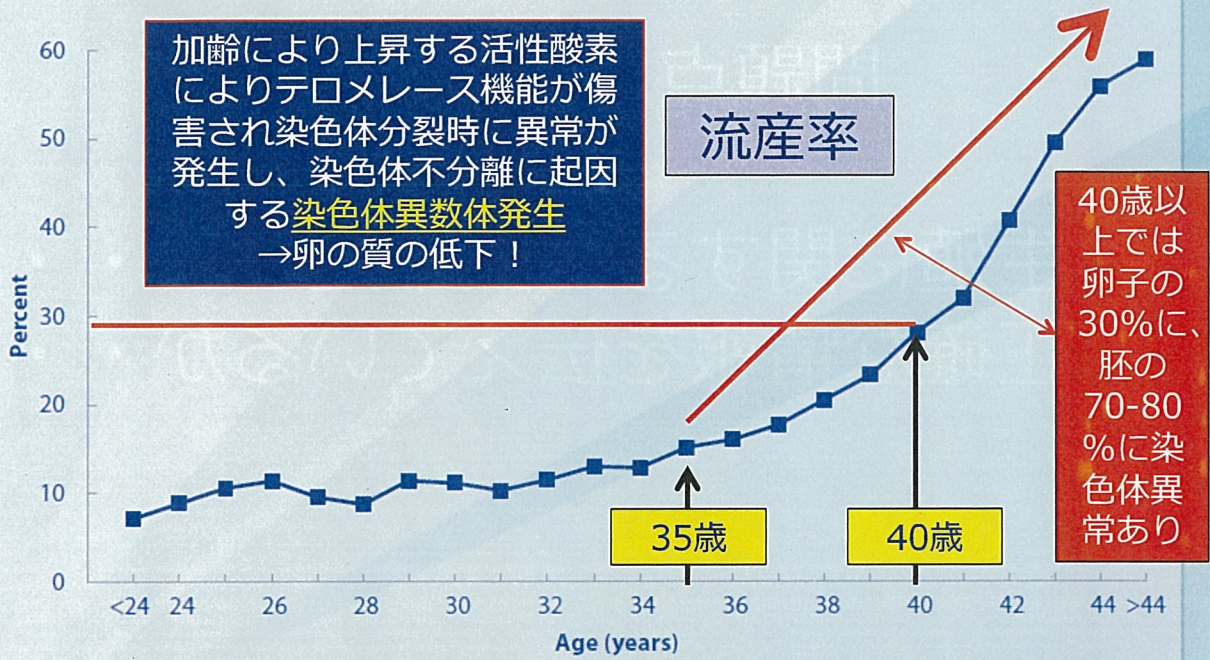
## 卵子の老化



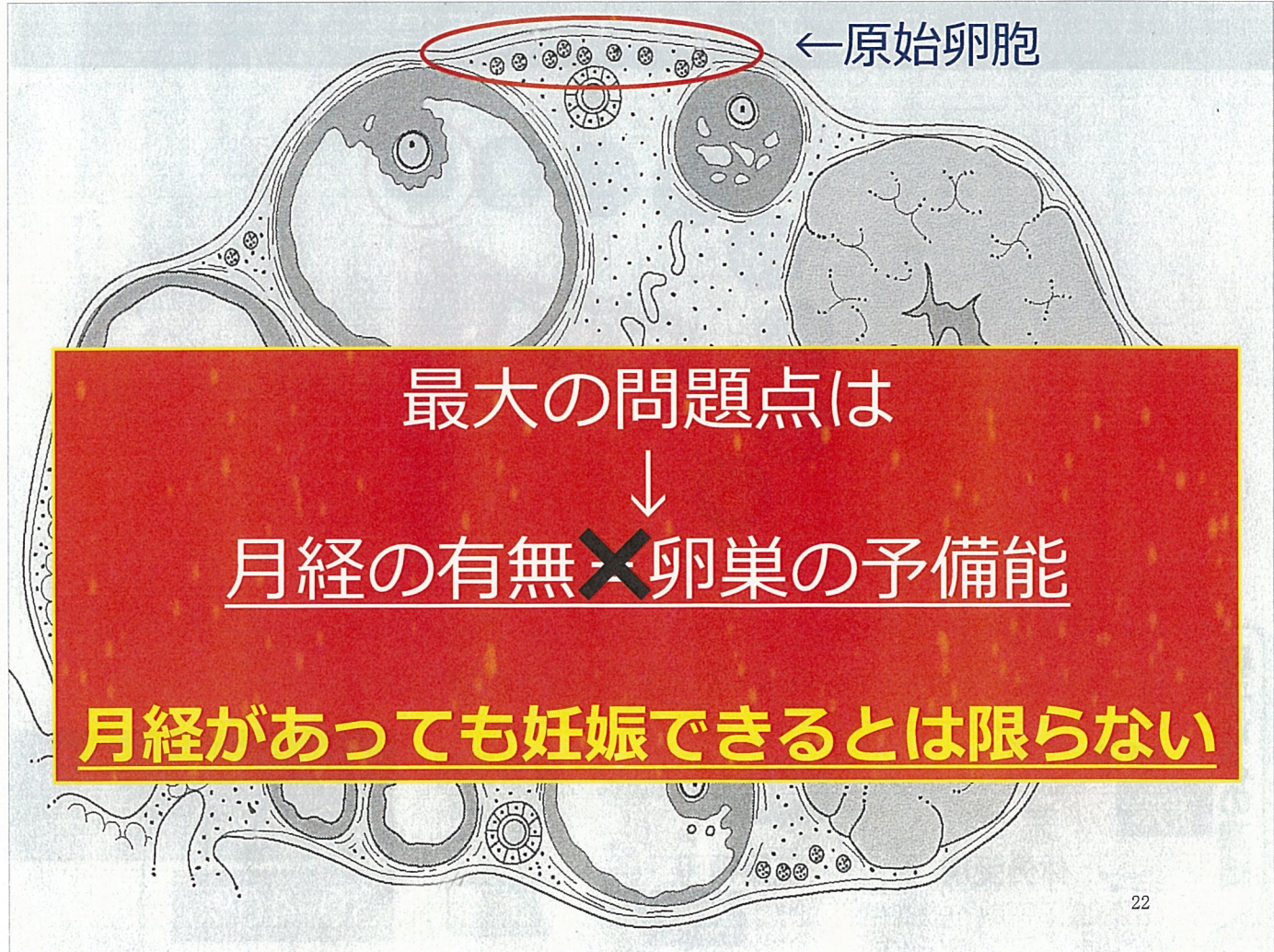
PLoS ONE, 5, 2010 Human ovarian reserve from conceptio →90%は無くなってしまっている



Percentages of ART Cycles Using Fresh Nondonor Eggs or Embryos That Resulted in Miscarriage, by Age of Woman, 2009



National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion  
Division of Reproductive Health

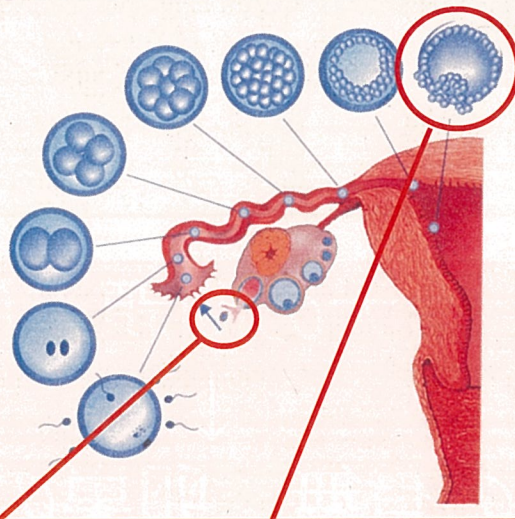




# 問題点：情報不足

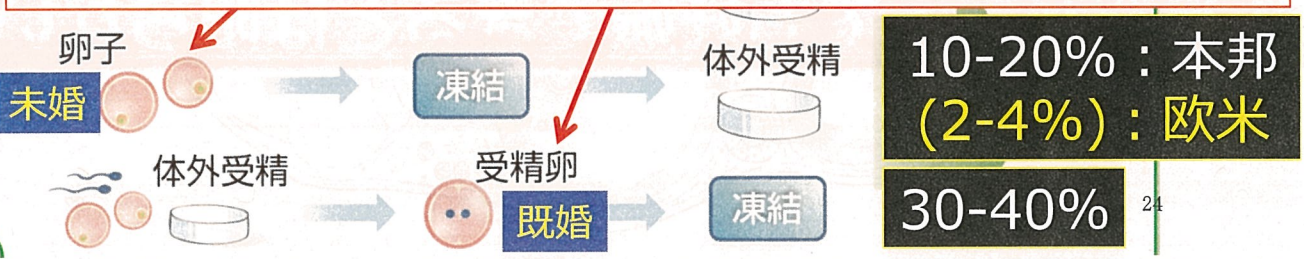
- ✓ 生殖に関する知識不足 . . . .
- ✓ 正確な情報を伝えているか . .

## 卵子、胚の凍結と生児獲得率



未受精卵凍結→凍結に対するダメージが大きい  
→生児獲得率が低い

卵子などの凍結





### Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles

Sesh Kamal Sunkara<sup>1</sup>, Vivian Rittenberg<sup>1</sup>, Nick Raine-Fenning<sup>2</sup>, Siladitya Bhattacharya<sup>3</sup>, Javier Zamora<sup>4</sup>, and Arri Coomarasamy<sup>5,\*</sup>

<sup>1</sup>Assisted Conception Unit, Guy's and St Thomas' Foundation Trust, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>Nottingham University Research and Treatment Unit in Reproduction (NURTR), Division of Human Development, School of Clinical Science, University of Nottingham

400,135周期

#### 予想される生児獲得率 (推定) %

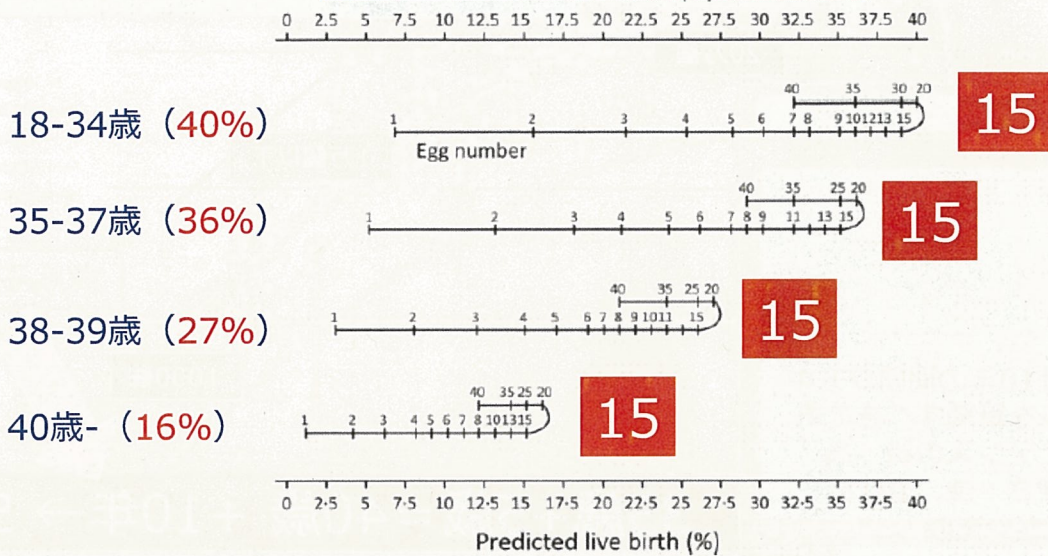
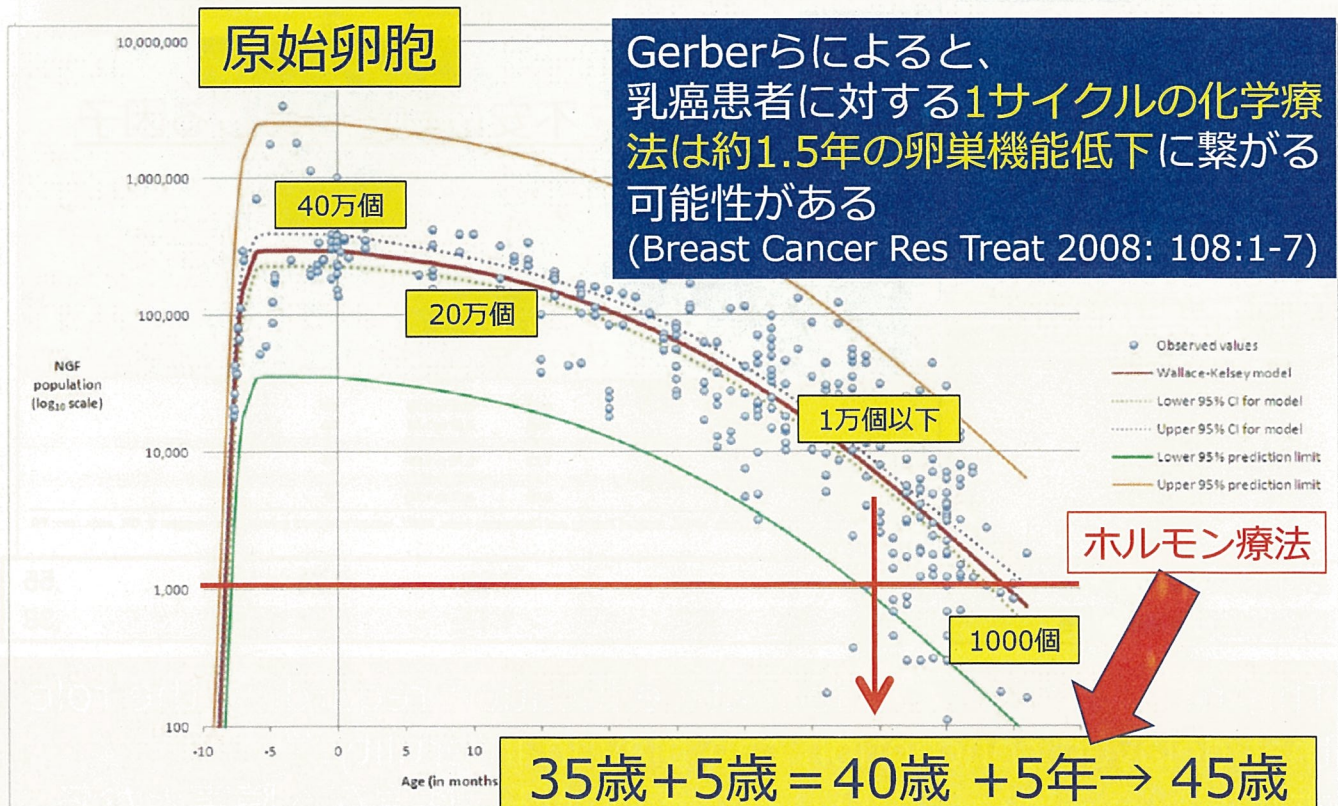


Figure 5 Nomogram to calculate predicted live birth probability given egg number and age.

25

## 卵子の老化

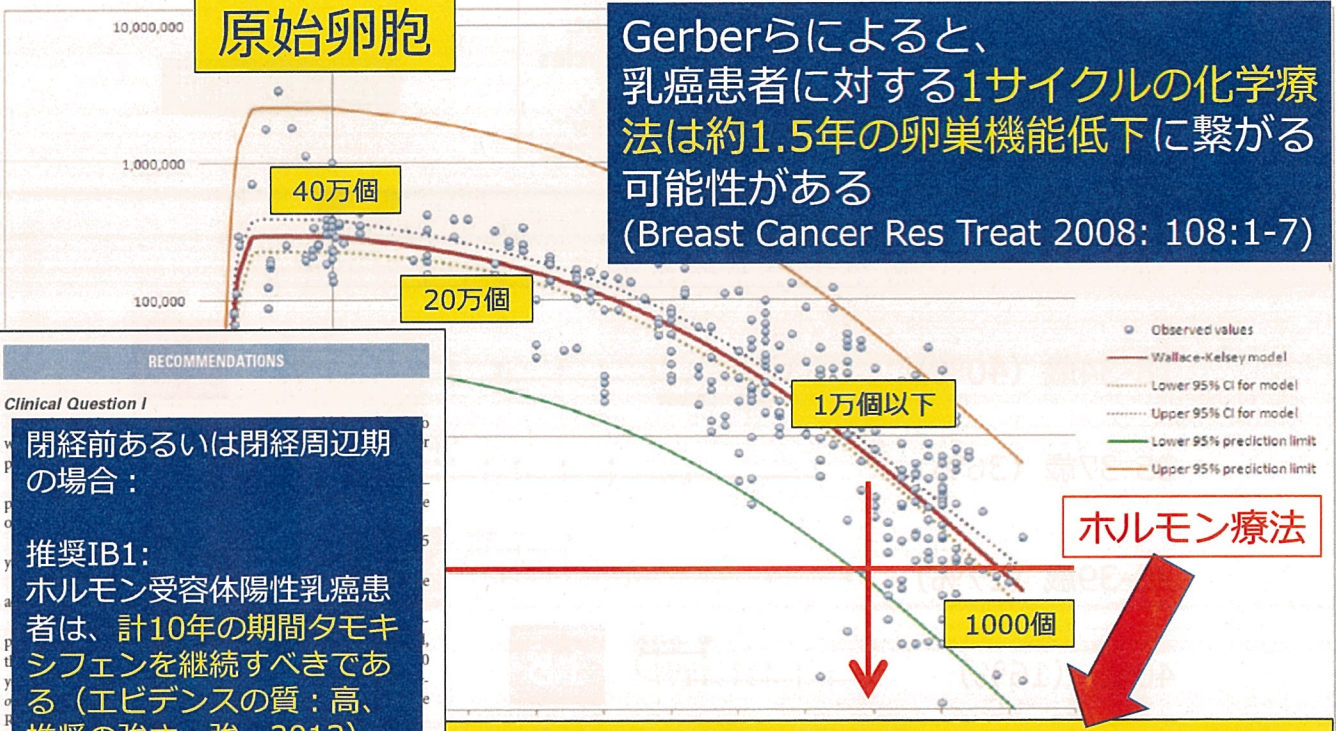




# 卵子の老化

原始卵胞

Gerberらによると、  
乳癌患者に対する1サイクルの化学療法は約1.5年の卵巣機能低下に繋がる可能性がある  
(Breast Cancer Res Treat 2008: 108:1-7)



**RECOMMENDATIONS**

**Clinical Question I**

閉経前あるいは閉経周辺期の場合：  
推奨IB1：  
ホルモン受容体陽性乳癌患者は、計10年の期間タモキシフェンを継続すべきである（エビデンスの質：高、推奨の強さ：強、2013）。

ing tamoxifen for a total duration of 10 years or switching to up to 5 years of an AI of adjuvant  
endocrine therapy. Quality for  
tamoxifen: High, of Recommen-  
dation: Strong

2014年  
ASCOの指針

35歳+5歳 = 40歳 +10年 → 50歳  
30歳+5歳 = 35歳 +10年 → 45歳

2014年  
JCO誌

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Prospective Study of Fertility Concerns and Preservation Strategies in Young Women With Breast Cancer

Erasmus J, Shalby S, Colton L, et al. *J Clin Oncol* 32: 2014

**ABSTRACT**

**Purpose**  
Most research regarding fertility in young women with breast cancer has focused on survivors. Little is known about how fertility concerns affect treatment decision-making strategies at the time of initial cancer diagnosis.

**Patients and Methods**  
As part of an ongoing prospective multicenter cohort study, we surveyed women diagnosed early-stage breast cancer at age < 40 years. The baseline survey included demographic, medical, and treatment data as well as a modified Fertility Status Survey, including concerns and preservation items. Univariable and multivariable modeling were used to predict greater fertility concern.

**Results**  
Among the first 620 eligible respondents included in this analysis, median age was 33 years (range, 17 to 40 years); 425 women (68%) discussed fertility issues with their physician, and 319 (51%) were concerned about becoming infertile. After discussion of concerns about fertility, four women (1%) chose not to receive chemotherapy, 19 (3%) chose to receive chemotherapy but not endocrine therapy, and 71 (11%) considered endocrine therapy for < 5 years; 65 (10%) used fertility preservation strategies. Greater fertility concern was associated with younger age, nonwhite race, not having children, and chemotherapy.

**Conclusion**  
Many young women with newly diagnosed breast cancer have concerns about fertility that substantially affect their treatment decisions. Only a minority of women pursue available fertility preservation strategies in this setting.

Table 4. Logistic Regression Models Evaluating Associations Between Patient/Disease Characteristics and Fertility Concerns

Variable	Univariable Models			Final Multivariable Model		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age ≥ 35 v < 35 years	0.16	0.11 to 0.23	< .001	0.26	0.18 to 0.40	< .001
White v not	0.31	0.18 to 0.54	< .001	0.38	0.20 to 0.72	.003
College educated v not	1.35	0.85 to 2.15	.20			
Married v not	0.26	0.17 to 0.38	< .001			
ER positive v negative	1.12	0.78 to 1.60	.55			
PR positive v negative	1.17	0.83 to 1.64	.38			
HER2 positive v not	0.90	0.63 to 1.29	.57			
Stage (stage III, referent group)						
0	0.49	0.22 to 1.10	.08			
I or II	1.08	0.67 to 1.75	.76			
Grade 3 v 1 or 2	1.15	0.82 to 1.60	.42			
ER positive v negative	1.12	0.78 to 1.60	.55			
PR positive v negative	1.17	0.83 to 1.64	.38			
HER2 positive v not	0.90	0.63 to 1.29	.57			

Abbreviations: ER, estrogen receptor; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; OR, odds ratio; PR, progesterone receptor.

多変量解析の結果  
妊孕性消失を不安に有意に感じる因子

- ✓ 年齢 (若年)
- ✓ 非白人
- ✓ 未妊
- ✓ 化学療法予定患者

ER positive v negative	1.12	0.78 to 1.60	.55
PR positive v negative	1.17	0.83 to 1.64	.38

This might reflect inadequate education regarding the role that delayed conception can play in infertility."  
ホルモン療法施行により、その年数が妊孕性温存へ障害となる  
ことが伝わっていない！



“新しい医療技術を社会はどのように受け止め、家族としてどのように子供を受け入れ、育てていくのか改めて問題となるであろう。

自己決定に基づく生殖医療であったとしても、産まれてくる子供の同意を得ることはできないということである。”

吉村泰典「我が国の生殖医療の未来に求めるもの」日医雑誌 142, 556-562, 2013

- ✓ 何よりもがん治療を最優先すべきである
- ✓ がん治療が奏効しなかった場合→産まれてきた子供の幸せは？
- ✓ がん治療を専門とする医師と、生殖を専門とする医師の間の医療連携が最も重要



患者さん

- ✓ 希望を持ってがんと闘うために！！
- ✓ 生殖医療の限界を伝える
- ✓ 失われなくても済んだ妊孕性能が、失われてしまう
- ✓ がん治療を専門とする医師と、生殖を専門とする医師の間の医療連携が最も重要

がん



主治医  
がん



産婦人科  
医師

生殖

妊孕性温存に関する正しい情報を、適確なタイミングで伝える！！

## 問題点：情報不足

- ✓ 男性若年がん患者においては？



## 配偶子（精子）凍結

### 高度の精巣機能障害

- アルキル化剤→重篤な無精子症や遷延性無精子症（精子形成回復能が低い：1-5年）。1回投与量より、総投与量が問題
- 白金製剤を基本とした多剤併用療法→精子再形成に2-4年要するが無精子症が持続するケースもあり

若年男性がん患者

精子凍結

31

## 配偶子（精子）凍結における問題点



1. 男性がん患者は精子の凍結保存が可能であるが、**実際には一部の患者しか治療前に精子が凍結保存されていない現状がある。**
2. 米国における小児がん専門医に対する調査によると、80%の専門医が治療後の男性不妊を問題視し、さらに86%の専門医が妊孕性温存に関する検討を行うべきであると考えているにもかかわらず、**実際にはわずか46%の専門医のみが生殖医に治療前に相談を行っていない事実がある。**
3. **生殖医療を専門とする医師への実際の相談不足は、若年男性がん患者の妊孕性を保つ際の最も大きな障害となっている。**





## 問題点：

1. 正しい情報が伝えられていない
2. 的確なタイミングで伝えられていない
3. 医療連携不足

## 解決策：

1. がんと生殖に関する問題点の共有
2. 医療連携の構築

横のつながり→主治医と産婦人科医

縦のつながり→（岐阜モデル）行政—基幹病院—小規模病院

3. ヘルスケアプロバイダーの連携

医師、看護師、臨床心理士（厚労科研費：鈴木班）、ソーシャルワーカー

ナビゲーション！（看護師、ソーシャルワーカー）



## 問題点：

✓ AYA世代への対策は？

AYA=思春期若年

がんサバイバーの妊娠率・生児獲得率低下に関わる因子

小児がんサバイバー(CCS)研究：コホート研究

1. 精巣への照射  $> 7.5\text{Gy}$
2. 卵巣への照射  $> 5\text{Gy}$
3. アルキル化剤用量依存性
4. 視床下部/下垂体への照射（女性）  $> 30\text{Gy}$



Green DM et al: JCO 2009, Green DM et al: JCO2010

視床下部/下垂体への照射（女性）  $> 22-27\text{Gy}$

Green DM et al: Fertil Steril 2011



# 患者さんの一例

症例 22歳 女性 (妊娠歴なし)  
 診断 髄芽種



化学療法：ICE療法7コース (16歳時)

シスプラチン、エトポシド、イホスファミド

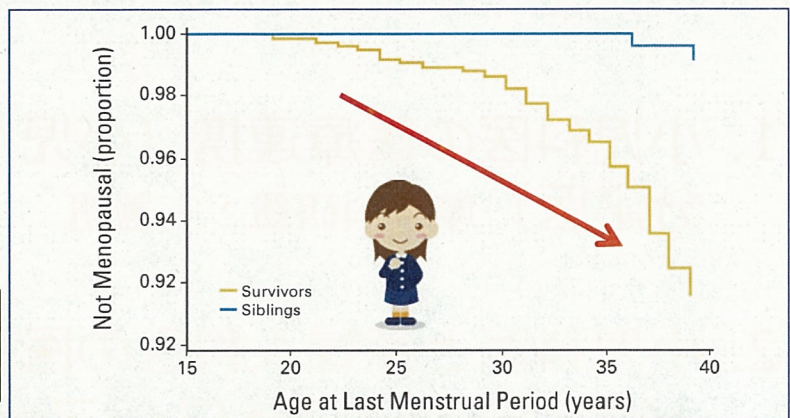
放射線療法：拡大局所照射24Gy、全脊椎照射30Gy

化学療法後：月経周期は不規則、経血量と期間が短縮→本人曰く順調！



抗ミュラー管ホルモン

AMH: 2.18 ng/ml  
 卵巣年齢: 34~35歳



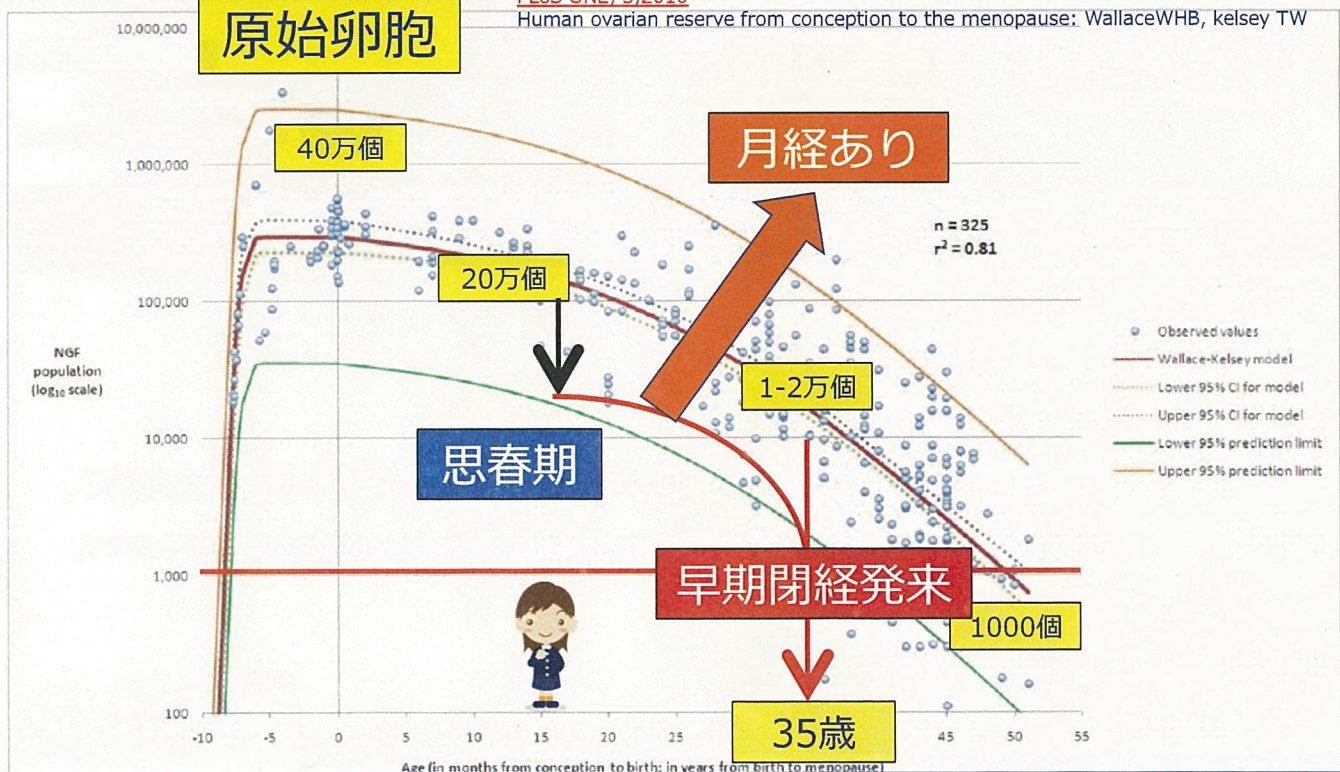
早期に閉経が発来する可能性あり！！

37

# 卵子の老化

PLoS ONE, 5,2010

Human ovarian reserve from conception to the menopause: Wallace WHB, kelsey TW



若くして閉経となってしまう可能性がある、  
 若年がん患者が多く存在している可能性有り！！

38



## 解決策：

- ✓ 正確な情報を得ていない小児がんサバイバーが数多く存在する可能性有り
- ✓ AYA世代への対策は・・・？



1. 小児科医の医療連携（小児がん治療医と小児内分泌医）厚労科研費：三善班
2. 小児科医と産婦人科医の医療連携  
→絶え間ないフォローアップ

39



## がん・生殖医療～JSFPの活動

「日本の「がん・生殖医療」発展のために」

### がん治療と妊娠

～がん治療後の将来を見据えて～

ENGLISH



特定非営利活動法人  
日本がん・生殖医療研究会

一般・患者のみなさま

医療関係のみなさま

カウンセリングに関して

特定非営利活動法人  
日本がん・生殖医療研究会(JSFP)  
Japanese Society for fertility preservation

希望を持ってがんの治療に取り組むために。

「妊よう性温存」に関して正しい情報を、正しいタイミングで知ることが大切です。

2012.11.3

<http://www.j-sfp.org>







# がん・生殖医療～JSFPの活動

## GPOFs: Gifu-Patients & Fertility Specialists 森重教授、古井准教授（岐阜大学）→2013年2月15日

現状における困難点として、主に  
 ① がん治療と生殖医療の連携不足  
 ② がん治療と生殖医療の連携不足  
 ③ がん治療と生殖医療の連携不足



「岐阜県がん・生殖医療ネットワーク」  
 子どもを望むがん患者を支援する  
 国内初の県内ネットワークがスタート

がん治療によって生殖能力が低下したり、不妊になる場合があります。子どもを産むことを諦めたくないがん患者のために、平成25年2月、岐阜大学病院が中心となり、国内初の「がん・生殖医療ネットワーク」を設立。岐阜県内の23の病院やクリニックが参加しています。設立に協力した、婦人科がんの専門医である森重教授、古井准教授と、生殖医療を専門とする古井長郎准教授にお話を伺いました。



まずして、若年患者が抱えている  
 ① がん治療と生殖医療の連携不足  
 ② がん治療と生殖医療の連携不足  
 ③ がん治療と生殖医療の連携不足

森重教授、古井准教授は、  
 「がん・生殖医療連携」の  
 ① がんの診断を受ける  
 ② がん治療を受ける  
 ③ 不妊対策を考えたがん治療

連携によって、よりよい治療法や対策を検討し、安心して治療に専念していただけます。

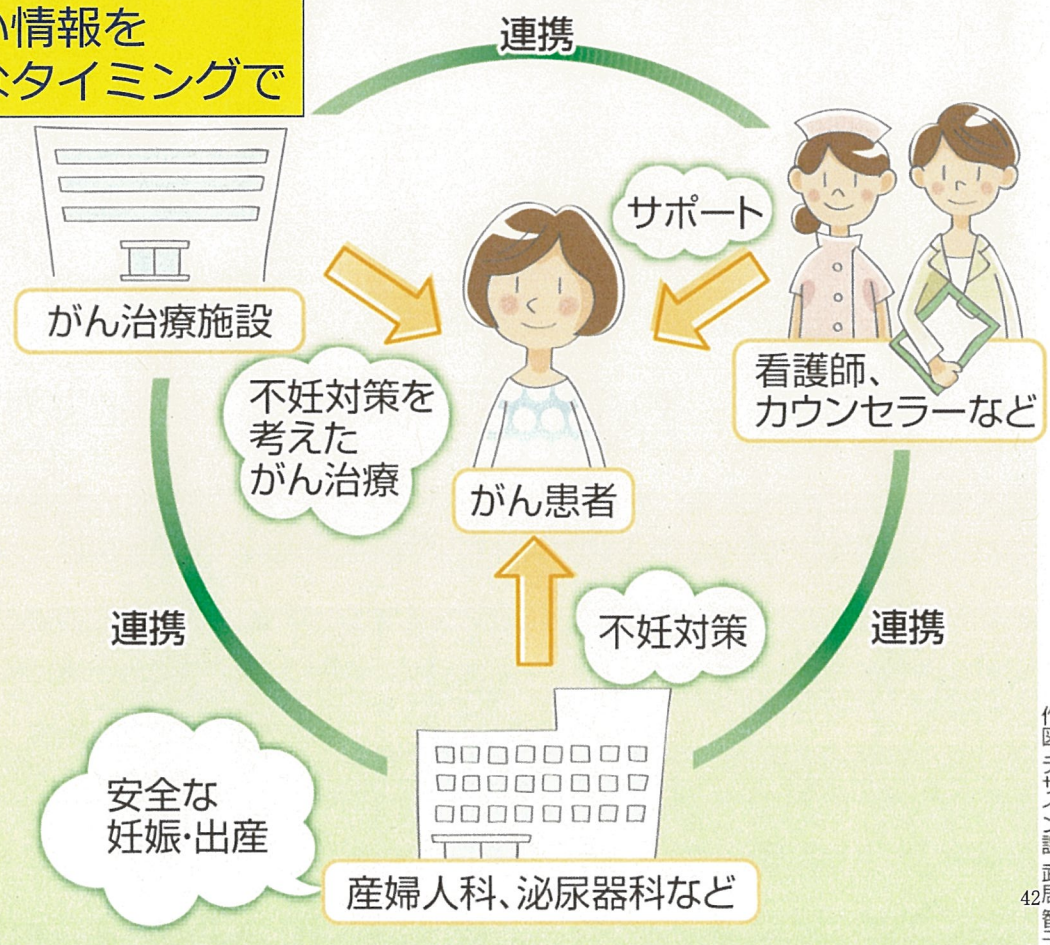
患者さんのがん治療が終わった段階で、不妊治療のサポートを行います。

岐阜大学大学院 医学系研究科がん病態学専攻 森重 一郎 教授  
 岐阜大学大学院 医学系研究科がん病態学専攻 古井 長郎 准教授

各地域で完結できる、がんと生殖に関する医療連携ネットワーク構築の必要性あり！

## 日本がん・生殖医療研究会の考える医療連携ネットワーク

- ✓正しい情報を
- ✓適確なタイミングで



作図デザイン課 武居 智子



地域で完結できるがん・生殖医療に関する連携  
を充実させることによって・・・

- ✓ 若年がん患者のQOL向上
- ✓ 少子化対策への一助となりうる・・・