

乳癌患者の 妊娠・出産と生殖医療に関する 診療ガイドライン

2026 年版【案】

（編集）

一般社団法人日本がん・生殖医療学会

（作成日）

2026 年 2 月

本ガイドラインの構成

ページ番号

CQ・推奨一覧	準備中
本ガイドラインについて(スコープ)	4
■巻頭	
1. がん・生殖医療の実践と課題, そして日本がん・生殖医療学会(JSFP)の取り組み	17
2. JSFP ナビゲーター制度とがん・生殖医療認定施設要件, そして実際の意思決定支援	22
3. 経済的問題と研究推進事業としての公的助成制度	26
■アルゴリズム	28

1章. 挙児希望を有する乳癌患者に対する生殖医療について		
総論	挙児希望を有する乳癌患者に対する生殖医療について	32
BQ1	挙児希望の乳癌患者に対し, 生殖医療医の介入は必要か	36
BQ2	挙児希望の乳癌患者に対し, 胚(受精卵)または未受精卵の凍結保存を提案することは推奨されるか?	39
CQ1	挙児希望の乳癌患者に対し, 卵巣組織凍結は推奨されるか?	43
CQ2	挙児希望の乳癌患者の採卵に際し, 調節卵巣刺激を行うことは推奨されるか?	50
CQ3	挙児希望の乳癌患者に対し, ランダムスタート法での排卵誘発は推奨されるか?	57
FQ1	挙児希望の乳癌患者に対し, PPOS は推奨されるか?	64
FQ2	挙児希望の乳癌患者が胚移植を行う場合に, 女性ホルモンの補充は安全か?	68
FQ3	BRCA 遺伝子病的バリエーション保持者の乳癌患者が生殖機能温存および妊娠・出産を希望する場合に 配慮すべきことは?	71
2章. 挙児希望を有する乳癌患者に対するがん治療について		
総論1	挙児希望を有する乳癌患者に対するがん治療について	74
総論2	周術期薬物療法が性腺機能へ与える影響, そして必要な避妊期間について(内分泌療法, 化学療法, 抗 HER2 療法, 抗 PD-L1 抗体薬, CDK4/6阻害薬, 経口 FU 薬, PARP 阻害薬) 〈コラム: 新規抗がん剤の卵巣機能への影響に関する情報不足〉	76
BQ3	術後化学療法を予定している乳癌患者が採卵を行う場合, どれくらい生殖医療に時間がかけられる か?	80
BQ4	化学療法開始後の採卵は推奨されるか?	82
CQ4	妊娠・出産率を高める目的で, 化学療法施行時に GnRH アゴニストを使用することは推奨されるか?	86
CQ5	担がん状態の乳癌患者に対し, 調整卵巣刺激を行って採卵することは推奨されるか?	95
CQ6	挙児希望のためにホルモン療法を中断・再開することは許容されるか?	102
FQ4	生殖機能温存を希望する患者に対し, 術前化学療法は術後化学療法より推奨されるか?	109
FQ5	術後放射線治療中の採卵は安全か?	112

3章. 乳癌治療後の妊娠・周産期管理について		
総論	乳癌患者の妊娠・出産の管理, そして転移の有無や晩期合併症について	115
BQ5	乳癌治療が終了した乳癌患者が妊娠した場合, 乳癌フォローアップ検査を行うことは推奨されるか?	117
BQ6	乳癌経験者が妊娠した場合の周産期管理に, 特別な配慮は必要か?	122
BQ7	乳癌治療後の母乳による授乳は安全か?	124
BQ8	妊娠中の画像検査, 病理組織検査は推奨されるか? (MMG, US, CT, MRI, 局所麻酔下での針生検について)	127
CQ7	標準治療が終了した乳癌患者が自然妊娠することは推奨されるか?	130
CQ8	乳癌治療が終了した乳癌患者が新たに生殖補助医療を受けることは推奨されるか?	138
4章. 妊娠期の乳癌患者に対するがん治療について		
総論	妊娠期乳癌 妊娠継続か否かの意思決定	145
BQ9	妊娠中の乳癌患者に手術は推奨されるか?	149
BQ10	妊娠中の乳癌患者に放射線治療は推奨されるか?	152
BQ11	妊娠中の乳癌患者に内分泌療法は推奨されるか?	155
CQ9	妊娠中の乳癌患者に乳房温存療法は推奨されるか?	158
CQ10	妊娠中の乳癌患者にセンチネルリンパ節生検は推奨されるか?	166
CQ11	妊娠中の乳癌患者に薬物療法は推奨されるか?	172
	11-1 抗 HER2 療法	172
	11-2 化学療法	179
FQ6	妊娠中の乳癌患者に化学療法を行う場合, 支持療法は推奨されるか?	189
FQ7	妊娠期乳癌 妊娠継続か否かの意思決定	191

解説編

■がん・生殖医療の倫理的課題	193
1. 乳癌治療と生殖に関する倫理的分析方法	194
2. 国内における生殖医療の倫理規範と現状	196
3. がん治療と妊娠・出産に関する説明義務について	200
■がん・生殖医療における, 各々の立場からの関わり	207
1. がん治療医の役割	207
2. 看護師・助産師の役割	208
3. 薬剤師の役割	211
4. 生殖医療医の役割	213
5. 生殖心理カウンセラーの役割	216
6. 患者会・ピアサポートの役割	221
■巻末(生殖医療用語/乳腺関連用語, 利益相反)	準備中

本ガイドラインについて（スコープ）

<スコープの目次>

1. ガイドラインの目的
2. ガイドラインが取り扱う健康上の問題
3. ガイドライン改訂にあたっての再考
4. ガイドラインの適応が想定される対象集団
5. ガイドライン作成グループ
6. 対象集団の価値観や希望への配慮
7. 想定されるガイドライン利用者
8. エビデンス検索方法
9. エビデンスの選択基準
10. エビデンスの評価とエビデンス総体、SR レポートの作成
11. 推奨決定会議および推奨作成
12. 推奨提示にあたっての配慮
13. 外部評価
14. 改定手続き
15. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因
16. モニタリング・監査の基準
17. ガイドライン作成にあたっての資金提供者
18. 利益相反

1. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、乳癌治療後に妊娠・出産を希望する患者およびそのパートナーと、診療にあたる医療者が、最新の科学的根拠を共有し、納得のいく協働意思決定（shared decision making；SDM）を実践するための支援ツールとして作成された。

本邦の乳癌治療におけるがん・生殖医療は、2014 年の本ガイドラインの前身である「手引き」刊行以来、乳癌治療医と生殖医療医の相互理解の場として発展してきた。2021 年版では、エビデンスの質だけでなく、益と害のバランス、患者の価値観、コストや資源を考慮して推奨を導き出す GRADE システム（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）を導入し、本格的な「診療ガイドライン」としての体系を確立した。

2026 年版への改訂にあたっては、近年の急速な医学的進歩を背景に、単なる情報の羅列ではなく、患者一人ひとりの人生観に寄り添う「選択の指針」としての役割を強化した。乳癌治療後の妊娠が再発や生存に与える影響、生殖補助医療の安全性、経済的負担、そして次世代への影響といった複数のアウトカムを精緻に検証している。本書を通じて、患者が自身の納得のいく人生を歩むために、医療者とともに、実際の意思決定プロセスにおいて、医学的妥当性と個人の希望が調和した最善の選択を導き出すことを期待している。

2. ガイドラインが取り扱う健康上の問題

1) 乳癌治療後の妊娠に関する問題

日本人女性の乳癌罹患数は増加の一途をたどり、最新の統計では年間約 95,000 人以上が新たに診断されている（国立がん研究センターがん情報サービス, 2024 年予測）。罹患のピークは 40 歳代後半であるが、30 歳代から罹患率が急増する傾向は依然として顕著であり、この層はまさに挙児可能年齢（リプロダクティブエイジ）に該当する。社会的な晩婚化・晩産化の影響もあり、初産前に乳癌を発症するケースや、第二子以降の希望をもつ患者にとって、がん治療と将来の妊娠・出産の可能性を残すこと（妊孕性）は極めて切実な問題となっている。

乳癌治療における化学療法や、5～10 年に及ぶ長期のホルモン療法は、卵巣機能の低下や加齢による妊孕性の喪失を招くリスクがある。これに対し、胚・卵子・卵巣組織の凍結保存といった妊孕性温存療法や、治療後の生殖補助医療（assisted reproductive technology; ART）が重要な選択肢となっている。特に 2022 年 4 月から開始された不妊治療の保険適用化、および「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」による公的な経済支援の定着は、経済的障壁を大幅に軽減し、患者の選択の幅を広げる大きな転換点となった。

しかし、乳癌治療と生殖医療は高度に専門化された別個の領域であり、両者の連携不足は患者の不利益に直結する。本ガイドラインは、両領域の架け橋となり、最新の標準治療と生殖医療の知見を統合して提示することで、地域間や施設間による情報格差を是正することを、現在進行形の重要な課題として取り扱っている。

2) 乳癌治療後に妊娠を希望する患者に対に対する診療アルゴリズムと重要臨床課題

本ガイドライン作成にあたり、統括委員会およびガイドライン作成委員会において、最新の臨床実態に即した「乳癌患者の妊娠・出産に関する診療アルゴリズム」（p.28）を作成した。このアルゴリズムを基盤として、重要臨床課題を選択し、PICO 形式の Clinical Question（以下 CQ）を作成した。

3) 多角的なアウトカムの設定と検討

アウトカムの設定においては、乳腺外科・腫瘍内科・産婦人科の医師のみならず、看護師、薬剤師、心理士、そして患者経験者が策定段階から参画した。乳癌の再発率や生存率といった生命予後に関わる指標だけでなく、生児獲得率、周産期合併症のリスク、治療中断による心理的影響、さらには経済的コストや患者の主観的な満足度など、多職種および当事者の視点を反映させた網羅的なアウトカム設定を行った。

3. ガイドライン改定にあたっての再考点

2021 年版から 2026 年版への改訂に際し、以下の 4 つの重要事項を再考し反映させた。

1) Positive 試験によるパラダイムシフトへの対応

ホルモン受容体陽性乳癌患者において、妊娠目的の内分泌療法一時中断の安全性を検証した Positive 試験（Partridge AH, et al. N Engl J Med. 2023）の結果が報告され、臨床現場での相談が急増している。約 2 年間の治療中断が短期的予後に悪影響を及ぼさない可能性が示されたことを受け、中断のタイミングや再開の基準について、より具体的な指針を盛り込んだ。

2) 社会制度の変化とアクセシビリティの評価

不妊治療の保険適用化（2022 年 4 月～）および、自治体による「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」等の助成金制度が定着したことにより、患者が直面する経済的ハードルは劇的に低下した。これにより、従来は費用面で断念せざるを得なかった患者層においても妊孕性温存が現実的な選択肢となり、臨床現場での相談件数が大幅に増加している。今回の改訂では、保険適用範囲と助成金の併用による費用の最適化を考慮しつつ、経済的支援が患者の意思決定プロセスに及ぼす心理的影響（「支援があるからこそ、逆に選択に悩む」という側面）も踏まえ、最新のレトロスペクティブな大規模データに基づいた推奨の作成に努めた。

3) 患者の価値観、そしてリプロダクティブライツに配慮した推奨表現の追求

妊娠という極めて個人的かつ権利に関わる意思決定において、一律に「推奨する/しない」と断じることの危うさを再認識した。2021 年版の基本方針を継承しつつ、Minds の指針を尊重しながらも、複数のアウトカム益と害を提示し、患者が主導的に選択できるよう、情報提示のあり方をさらに洗練させた。

4) 対象集団の多様化と包括的なケアの充実:

遺伝性乳癌卵巣がん症候群（hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC）における妊孕性温存の是非や、挙児を断念せざるを得ない患者への心理的支援の重要性を再考した。単に「妊娠を目指す」ことだけを目的とせず、どのような選択をしても患者の QOL が維持されるよう、心理支援の章を強化した。さらに、2026 年版では「出生児の長期的な予後」に対する患者・医療者双方の関心の高まりに応え、現時点で得られている次世代の健康状態に関する知見を精緻に検証した。特に、妊娠期乳癌における化学療法曝露下での出生児の神経発達や遠隔期の健康、あるいは早産が児に及ぼす影響について、最新のエビデンスに基づき推奨決定会議で徹底的な議論を重ねた。乳癌治療と妊娠・出産の両立が、患者本人の予後のみならず、生まれてくる子どもの生涯にわたる健康にどのように関与するかという視点を盛り込むことで、より高度で倫理的な意思決定支援のあり方を提示している。特に、遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）患者における妊孕性温存や、挙児後の遺伝の問題は、単なる医学的選択を超えた倫理的課題を含んでいる。2026 年版では、着床前遺伝学的検査（PGT-M）の技術的進歩と国内の現状を踏まえつつ、この技術が患者や家族、そして社会に与える影響について、多角的な視点から言及した。PGT-M は個人の選択肢の一つとなり得るが、その適応については、生命倫理、法、そして当事者の価値観を交えた広範な社会的議論の深まりが不可欠である。本ガイドラインがその議論の礎となり、患者が孤立することなく納得のいく選択ができる支援体制の構築を目指している。

5) タモキシフェンの遺伝毒性に関する最新知見と避妊期間の再定義

タモキシフェンの遺伝毒性（Genotoxicity）リスクを背景に、2023 年 3 月に厚生労働省から発出された「医薬品投与に関する避妊の必要性等に関するガイダンス」および FDA の最新のスタンスを反映させた。特に、薬物動態学的な半減期だけでなく、遺伝毒性（最終投与から 2 サイクルの月経周期に相当する期間の回避）と発生毒性（血中濃度消失までの期間）の双方を考慮した避妊期間のあり方を再考した。2021 年版での一律の指導から、Positive 試験の結果と JSFP 独自のステートメント（2024 年）に基づき、「凍結胚・卵子を用いる場合（3 カ月）」と「自然妊娠や新規採卵を試みる場合（9 カ月）」で避妊期間を

切り分けるなど、より臨床実態に即した科学的根拠に基づく基準を明示した。

6) 経済的支援の長期的な影響と、持続可能な意思決定支援のあり方

保険適用と助成金制度の定着は、凍結保存へのアクセスを劇的に改善したが、一方で数年間にわたる保存延長費用の負担や、移植時の費用負担といった長期的な経済的影響が、患者の新たな心理的負荷（financial toxicity）となっている。本改訂では、短期的な費用の軽減だけでなく、長期的なライフプランを見据えた意思決定支援のあり方について再考した。

4. ガイドラインの適応が想定される対象集団

本ガイドラインの主な対象は、乳癌の診断・治療後に妊娠・出産を希望する初発乳癌患者、および妊娠中に乳癌の診断を受けた患者（妊娠期乳癌患者）としている。

一方、遠隔転移を有する転移性乳癌（ステージIV）の患者については、本ガイドラインが定める推奨の対象集団には含めていない。これは、現時点では全身薬物療法の継続が予後に直結することや、妊娠・出産が生命予後や治療計画に及ぼす影響について十分なエビデンスが蓄積されていないためである。

しかしながら、転移性乳癌患者であっても、自身の妊孕性や将来の選択肢について正確な情報を知る権利（知る権利および自己決定権）を有している。したがって、対象集団の定義にかかわらず、患者には、主治医や生殖医療医が最新の知見と医学的状況を誠実に共有し、対話を行うという法的・倫理的配慮に基づく適切なコミュニケーションが強く求められる。

5. ガイドライン作成グループ

専門性、性別、地域性を考慮し、以下の委員をガイドライン作成グループに選任した。

●ガイドライン統括委員会

			〈地域〉	〈専門〉
委員長	田村 宜子	虎の門病院 乳腺・内分泌外科	東京都	乳腺外科
副委員長	高江 正道	聖マリアンナ医科大学病院 産科・婦人科	神奈川県	産婦人科
	小泉 圭	浜松医科大学医学部附属病院 乳腺外科	静岡県	乳腺外科

●アドバイザー

	清水 千佳子	国立国際医療研究センター病院乳腺・腫瘍内科	東京都	腫瘍内科
	北野 敦子	聖路加国際病院 腫瘍内科	東京都	腫瘍内科

●ガイドライン作成委員

	有賀 智之	東京科学大学 乳腺外科	東京都	乳腺外科
	河合 由紀	滋賀医科大学医学部附属病院 乳腺・一般外科	滋賀県	乳腺外科
	坂東 裕子	筑波大学 乳腺・甲状腺・内分泌外科	茨城県	乳腺外科
	原田 成美	東北大学 総合外科 乳腺・内分泌グループ	宮城県	乳腺外科
	秋谷 文	聖路加国際病院 女性総合診療部	東京都	産婦人科
	太田 邦明	川崎医科大学医学部附属病院 産婦人科	岡山県	産婦人科

1	田中 博明	熊本大学医学部附属病院 産婦人科	熊本県	産婦人科
2	堀江 昭史	北野病院 産婦人科	京都府	産婦人科
3	渡邊 知映	昭和大学保健医療学部看護科	東京都	看護師
4	高島 響子	国立国際医療センター 生命倫理研究室	東京都	臨床倫理
5	御船 美絵	若年性乳がんサポートコミュニティ Pink Ring		
6	牧野 あずみ	日本がん・生殖医療学会患者ネットワーク		

●システマティックレビュー委員 チームリーダー

9	片岡 明美	がん研究会有明病院 乳腺外科	東京都	乳腺外科
10	桑山 隆志	都立駒込病院 乳腺外科	東京都	乳腺外科
11	小島 康幸	昭和大学臨床ゲノム研究所/がんゲノム医療センター	東京都	乳腺外科
12	間瀬 純一	岐阜大学 乳腺外科	岐阜県	乳腺外科
13	小野 政徳	東京医科大学 産婦人科	東京都	産婦人科
14	斎藤 和毅	東京医科歯科大学医学部附属病院 周産・女性診療科	東京都	産婦人科
15	立花 眞仁	東北大学病院 産婦人科	宮城県	産婦人科
16	長坂 一憲	帝京大学 産婦人科	東京都	産婦人科
17	安岡 稔晃	愛媛大学 産婦人科	愛媛県	産婦人科
18	佐々木拓幸	慶応大学 産婦人科	東京都	産婦人科

●システマティックレビュー委員

21	阿部 朋未	東京大学 公共健康医学	東京都	乳腺外科
22	垣本紗代子	聖マリアンナ医科大学 乳腺外科	神奈川県	乳腺外科
23	清水 淑子	日本赤十字社医療センター 乳腺外科	東京都	乳腺外科
24	齋藤 強太	新潟大学 産婦人科	新潟県	産婦人科
25	保科 淑子	日本医科大学武蔵小杉病院 乳腺外科	神奈川県	乳腺外科
26	林 早織	九州大学病院 乳腺外科	福岡県	乳腺外科
27	瀧 由美子	藤枝市立総合病院 乳腺外科	静岡県	乳腺外科
28	中川 紗紀	大崎市民病院 乳腺外科	神奈川県	乳腺外科
29	平岡 恵美子	広島大学病院 乳腺外科	広島県	乳腺外科
30	厚井 裕三子	九州がんセンター 乳腺科	福岡県	乳腺外科
31	原田 真悠水	東京大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科	東京都	乳腺外科
32	木村 安希	国立病院機構横浜医療センター 乳腺外科	神奈川県	乳腺外科
33	清水 華子	京都大学医学部附属病院 乳腺外科	京都府	乳腺外科
34	赤石 裕子	大阪市立総合医療センター 腫瘍内科	大阪府	腫瘍内科
35	風間 桜子	聖路加国際病院 乳腺外科	東京都	乳腺外科
36	的野 博	的野ウィメンズクリニック横浜 産婦人科	神奈川県	産婦人科
37	中村 健太郎	聖マリアンナ医科大学附属病院 産婦人科	神奈川県	産婦人科
38	横山 絵美	東北大学病院 産婦人科	宮城県	産婦人科

1	金田 悠太郎	東京大学医学部附属病院 産婦人科	東京都	産婦人科
2	菊地 盤	メディカルパークみなとみらい 産婦人科	神奈川県	産婦人科
3	丸岡 寛	大阪医科薬科大学 産婦人科	大阪府	産婦人科
4	村元 勤	長野市民病院 産婦人科	長野県	産婦人科
5	中村 永信	埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科	埼玉県	産婦人科
6	藤田 智之	みずほ内科・レディースクリニック 産婦人科	福岡県	産婦人科

●作成協力者

9	洞下 由紀	聖マリアンナ医科大学病院 産科・婦人科	神奈川県	産婦人科
10	師田 まどか	昭和大学江東豊洲病院 放射線治療科	東京都	放射線治療学

●心理支援執筆担当

13	小室 雅人	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院薬剤部	東京都	薬剤師
14	米村 雅人	国立がん研究センター東病院 薬剤部	千葉県	薬剤師
15	杉本 公平	獨協医科大学埼玉医療センター リプロダクションセンター	埼玉県	生殖医療
16	奈良 和子	亀田総合病院 生殖医療科/ART センター	千葉県	臨床心理
17	牧野 あずみ	日本がん・生殖医療学会患者ネットワーク 患者代表		

●ナビゲーター制度執筆担当

20	小野 政徳	東京医科大学 産科・婦人科	東京都	産婦人科
----	-------	---------------	-----	------

●周産期管理執筆担当

23	斎藤 和毅	東京医科歯科大学医学部附属病院 周産・女性診療科	東京都	産婦人科
----	-------	--------------------------	-----	------

●医療経済執筆担当

26	木村 文則	滋賀医科大学医学部 産科学婦人科学講座	滋賀県	産婦人科
----	-------	---------------------	-----	------

●法と倫理執筆担当

29	水沼 直樹	東京神楽坂法律事務所	東京都	法学
----	-------	------------	-----	----

●妊娠と薬執筆担当

33	三浦 寄子	国立成育医療研究センター 薬剤部	東京都	薬剤師
----	-------	------------------	-----	-----

●文献検索担当

36	河合 富士美	日本医学図書館協会	東京都	図書館情報学
----	--------	-----------	-----	--------

●外部評価委員

日本乳癌学会
日本産婦人科学会
日本癌治療学会
日本臨床腫瘍学会
AYA がんの医療と支援のあり方研究会
日本がんサポーターブケア学会
日本がん看護学会
日本生殖医学会
日本生殖看護学会
日本周産期・新生児医学会
日本産婦人科乳腺医学会

●事務局

川上 雅久 がん・生殖学会事務局 ヒューマンリプロK
久保 敦 がん・生殖学会事務局 ヒューマンリプロK

6. 対象集団の価値観や希望への配慮

本ガイドラインでは「妊娠・出産」という、女性の生涯にわたる健康と幸福に直結するリプロダクティブ・ヘルツ/ライツ（性と生殖に関する健康と権利）を扱う。そのため、医学的なアウトカムの提示にとどまらず、患者一人ひとりの多様な価値観や希望を最大限に尊重することを基本理念とした。

この理念を具現化するため、ガイドライン作成グループには、若年性乳癌体験者であり当事者の意思決定支援に深く携わってきた御船美絵氏（Pink Ring 代表）および牧野あずみ氏（日本がん・生殖医療学会患者ネットワーク）が参画し、策定期初段階から患者視点での提言を行った。

特に、医学的に妊娠が推奨されないケースや、転移性乳癌のように対象集団から外れるケースにおいても、患者が抱く「産みたい」「家族をもちたい」という切実な願いを否定するのではなく、その価値観を真摯に受け止めたうえでの心理的支援と情報共有が不可欠である。推奨決定会議では、GRADE システムの EtD（Evidence to Decision）フレームワークを用い、単なる生存率の比較だけでなく、患者の満足度や倫理的妥当性についても徹底的な議論を行い、そのプロセスを本文中に明示した。

7. 想定されるガイドライン利用者

乳癌治療に従事する乳腺外科医、腫瘍内科医、放射線科医および生殖医療に従事する産婦人科医、そしてがん・生殖医療に関わる看護師、薬剤師、臨床心理士、胚培養士などの職種に活用していただきたい。また、病院勤務の医療者に限らず、がん生殖医療に取り組むクリニックに勤務する医療者、がん生殖医療に対する取り組みを実施しているあるいはこれから取り組みを検討している行政機関の方々にも活用していただきたい。また本書は患者目線での記載に注力しており、ぜひ乳癌治療後の妊娠に関して検討している患者や支援者にも活用していただきたい。

8. エビデンス検索方法

文献検索は日本医学図書館協会の河合富士美氏に行っていただいた。検索データベースおよび遡及検索年代は PubMed (2019 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日), 医中誌 (同検索期間) および The Cochrane Library (Cochrane Database Systematic Review, 同検索期間) を用いた。

9. エビデンスの選択基準

システマティックレビュー (SR) チーム内で以下の方法でエビデンスの選択を行った。

<二次スクリーニング>

1 つの CQ に対し 2 人の SR 委員が独立して一次スクリーニングを行った。一次スクリーニングではタイトル, アブストラクトから CQ に合っていないもの, Letter や総説などを除外した。2 人の結果を照合し, 二次スクリーニング用データセットを作成し, 文献を取集した。

<二次スクリーニング>

二次スクリーニングも 2 人の SR 委員が独立してフルテキストを読み, 文献選択を行った。文献選択基準はいずれの CQ においても, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, コホート研究, 症例対照研究, 横断研究とした。二次スクリーニング後に残った文献以外に, 重要な文献はハンドサーチで追加した。

<前版での文献との統合>

前版 (2021 年版) で採用された文献について, 今回の二次スクリーニングでの採用基準に則り再評価を行った。その結果, 基準と満たした前版の文献と, 今回の新規検索・二次スクリーニングで採用された文献を統合し, システマティックレビューの対象とした。

10. エビデンスの評価とエビデンス総体, SR レポートの作成

各 CQ において, エビデンス評価シートを用いてアウトカム毎のエビデンス評価を行った。アウトカム毎のエビデンス評価シートでは, バイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス等), 上昇要因, 非直接性, 非一貫性, 不精確性, 出版バイアスを評価した。アウトカム毎のエビデンス評価が終了後, エビデンス総体用のエビデンス評価シートを用いて, CQ 全体のエビデンス総体評価を行った。エビデンス総体用の評価シートでは, 各 CQ アウトカムにバイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス等), 非一貫性, 不精確性, 出版バイアスの評価を行い, エビデンスの強さを決定した。

エビデンス総体を作成した後, 定性的システマティックレビューを行い, 各 CQ 毎に SR レポートを作成した。

エビデンスの選択から SR レポート作成にかけての一連の作業は SR 委員が独立して行い, ガイドライン作成チームは関与しなかった。

11. 推奨決定会議と推奨作成

推奨決定会議には議論する CQ の SR を行ったリーダーからまず SR の結果をプレゼンいただき, SR 委員とは独立したガイドライン作成委員ならびに学会理事が参加し, 議論を行った。ガイドライン作成委員には医師だけでなく, 看護師, 医療倫理, 患者の立場の代表者にも加わっていただいた。推奨決定会議

はすべてオンライン会議で行った。

推奨作成には GRADE システムの EtD frameworks を用いた。EtD frameworks では以下の 9 つの判断基準を用い、様々な視点から CQ を包括的に評価することができる。

基準 1. 問題の優先度

基準 2. 望ましい効果

基準 3. 望ましくない効果

基準 4. エビデンスの確実性

基準 5. 価値観

基準 6. 効果のバランス

基準 7. 費用対効果

基準 8. 容認性

基準 9. 実行可能性

ガイドライン作成委員は推奨決定会議前に各自で各 CQ を EtD frameworks を用いて評価し、統括委員が事前 voting 結果をまとめ、推奨決定会議の資料とした。推奨決定会議では EtD frameworks の判断毎に議論を行い、再 voting を行った。9 つの基準に対する評価が終了後、「推奨のタイプ」に関する voting を行った。70%以上の合意率が得られまで議論を続け、最終的な「推奨のタイプ」を決定した。推奨決定会議の内容はガイドライン本文内に明示し、推奨決定までのプロセスの透明化を試みた。

12. 推奨提示にあたっての考慮

本ガイドラインが取り扱っている乳癌患者の妊娠に関しては、個々の患者により多様な価値観があるため、それらへ配慮する形での提示方法をとった。また本領域に関するエビデンスは不確実な点も多く、実診療の場ではその不確実性を包含したうえで協働意思決定をする必要がある。そのため、推奨提示にあたっては重要なアウトカムに関する不確実性についてあえて言及するようにした。特に、タモキシフェン内服中断後の避妊期間については、2023 年に発出された厚生労働省ガイダンスや、米国の FDA が一度は避妊期間を 9 カ月へ延長しながらも、その後の臨床的有用性やリスクの再評価に基づき個別化を認めるに至った動向を重く受け止めた。この「避妊期間の変遷」は、遺伝毒性という科学的な安全性（安全性への極大の配慮）と、挙児を希望する患者が直面する時間的制約（年齢による妊孕性低下）との間で、医療界が常に揺れ動いていることを示している。本ガイドラインでは、患者本人の予後だけでなく、次世代の健康という長期的な視点を含めた対話をもとに、この「安全性と不確実性のはざま」にあるジレンマを隠すのではなく、透明性をもって提示することを試みた。具体的には、一律の「禁止」や「許可」ではなく、SDM の核として提示している。ガイドラインは単なる「正解」の提示ではなく、患者と医療者がこの不確実性をともに引き受け、患者一人ひとりの人生にとって最善のバランスを模索するための対話の指針（コミュニケーション・プラットフォーム）として機能することを目指した。

また、多くの CQ が「条件付き推奨」となったことから、その条件を具体的に明示し、推奨文と併記することにした。さらにガイドライン解説文では推奨決定会議の中で話し合われた議論内容、投票結果を記載した。最終的に決定した「推奨のタイプ」とは異なる意見に投票した委員の意見も記載し、多様な意見

のうえで推奨が決定されたことを明示した。乳癌患者の中には、将来的な妊娠を諦めざるを得ない患者も少なからずいる。また様々な葛藤の中で意思決定をしていく患者も多い。本ガイドラインではBQ, CQ, FQとは別に医療者の関わりや意思決定支援に関する章を設けることで、そのような患者の思いに対応することを試みた。

13. 外部評価

関連学会による外部評価に加え、本学会ホームページと関連学会、そして Minds でのパブリックコメント募集を行った。また、2026 年 2 月に行われた日本がん・生殖医療学会学術集会においてパブリックコメントセッションを実施し、広く会員から直接意見を募ることで、作成プロセスの透明性と臨床現場のニーズの反映を担保した。パブリックコメントや外部評価への対応は、統括委員および作成委員で共有し、巻末に対応表を掲載する。

14. 改定手続き

次回改訂は 5 年後の 2031 年を目標としている。

15. ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

本ガイドラインが臨床現場で広く活用され、患者の意思決定支援に寄与するためには、以下の促進要因を活かし、阻害要因を克服する取り組みが重要である。

1) 促進要因 (Facilitators)

〈公的な経済支援体制の定着と拡充〉

2022 年 4 月から開始された不妊治療の保険適用化、および「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」による助成金制度の定着は、最大の促進要因である。経済的な障壁が大幅に軽減されたことで、医療者はこれまで以上に「妊孕性温存」という選択肢を提示しやすくなり、患者も治療継続と並行して挙児の希望を維持することが可能となった。

〈Positive 試験の結果公表による医学的根拠の確立〉

内分泌療法の中断に関する Positive 試験の結果 (Partridge AH, et al. 2023) が広く浸透したことで、「がん治療を優先するために妊娠を諦める」という画一的な指導から、「安全なタイミングを計り、計画的に妊娠に挑戦する」という個別化された意思決定支援へとシフトしている。この明確なエビデンスは、医療者が生殖医療へのアクセスを検討する際の強力な後押しとなっている。

〈GnRH アゴニストによる卵巣保護の普及と環境整備に向けた展望〉

化学療法による卵巣機能不全を軽減するための GnRH アゴニスト併用療法は、将来の挙児希望の有無にかかわらず、若年患者の長期的な QOL を維持するうえで重要な役割を担う。本ガイドラインでは最新の知見に基づきその有用性を明示するとともに、誰もがこの治療を安心して選択できる環境の醸成を目指していく。具体的には、公知申請を通じた適応拡大の検討を開始し、「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」等の公的助成制度とのより円滑な連携についても議論を深めていく必要

がある。最終的には、標準治療としての保険適用を見据えた体制整備が進むよう、関連各所との対話を重ね、制度的な障壁を一つずつ解消していくことが期待される。本ガイドラインが、医学的妥当性に基づいた卵巣保護策を全国に普及させるための、建設的な対話の礎となることを切に願っている。

〈Web 版ガイドラインによるリアルタイムな意思決定支援の実装〉

本ガイドラインは、利便性を追求した Web 版として JSFP 公式ホームページで無償公開される。特にモバイル端末（スマートフォン・タブレット）からの参照に最適化されており、「診療アルゴリズム」上の各ステップから、対応する CQ (Clinical Question), BQ (Background Question), FQ (Future Question) へ直接ジャンプできるインタラクティブな動線を確保する。これにより、乳腺外科の診察室やベッドサイドなど、限られた診療時間内であっても、エビデンスに基づいた具体的な推奨事項を即座に確認し、患者との協働意思決定（SDM）に活用することが可能となっている。また、同ホームページ上には「妊孕性温存療法実施施設」のリストが随時更新・掲載されており、乳癌治療医が迅速かつ正確に生殖医療専門機関へ紹介できる体制が構築されている。

〈専門資格（ナビゲーター）制度と施設認定の連動〉

本学会が設けている「認定がん・生殖医療ナビゲーター」制度は、本ガイドラインの適応を推進する強力なエンジンとなっている。ナビゲーターが各施設において乳癌治療と生殖医療の橋渡しを担うことで、患者への均一かつ高度なカウンセリングが可能となった。さらに、ナビゲーターの配置は「がん生殖医療施設認定」や、公的な「妊孕性温存療法研究促進事業（助成金制度）」における指定医療機関の要件とも深く関連しており、専門職の育成が質の高い医療提供体制（施設認定・助成金対象施設）の維持に直結している。

〈患者向け情報提供ツールの多角化と FS リンクによるプラットフォーム化〉

本ガイドラインの内容を基盤として、患者およびパートナー向けの「情報提供ツール（冊子・Web コンテンツ等）」を刷新する予定である。これらは日本がん・生殖医療学会（JSFP）が運営する患者向けサイト FS リンクから、患者が自身のスマートフォン等でいつでも最新情報にアクセスできる環境を整備する。特に日本乳癌学会が発行する患者向けガイドラインや患者向け情報提供ツールとも相互にリンク（連携）を構築することで、乳癌の標準治療から妊孕性温存、その後の妊娠・出産に至るまでの情報を切れ目なく入手できる情報の一元化を目標に環境を整備していく。

〈学会による患者・一般市民向け普及啓発活動の定着〉

ガイドラインの発刊に合わせ、学会主催の「患者・市民公開セミナー」を定期的かつ継続的に開催する。これにより、専門医やナビゲーターだけでなく、当事者やその家族が直接ガイドラインのエビデンスに触れ、正しい知識を習得する機会を創出する。こうしたリテラシー向上に資する活動は、医療者と患者の対話を促進し、診療現場におけるガイドラインの社会実装を強力に後押しする要因となる。

〈関連学会との緊密な連携と広報活動〉

本ガイドラインは、乳癌治療の主軸を担う日本乳癌学会との緊密な連携のもとに普及が進められる。日

本乳癌学会学術総会において本ガイドラインに関する合同セッションを依頼し、乳腺外科医および腫瘍内科医への周知を強力に推進する予定である。このような複数学会にまたがる大規模な普及活動は、全国のがん診療拠点病院等におけるガイドラインの社会実装を加速させる重要な促進要因となると考える。

＜国際的な発信とエビデンスの共有＞

本ガイドラインは英文化を行い、海外へ向けても積極的に発信していく予定である。アジアおよび世界の「がん・生殖医療（Oncofertility）」の発展に寄与するとともに、国際的な視点でのフィードバックを受けることで、本ガイドラインの質を継続的に向上させるサイクルを目指している。

2) 阻害要因（Barriers）

＜生殖専門医療機関の地域偏在と施設間格差＞

がん患者に対する妊孕性温存療法に対応可能な施設は都市部に集中しており、地方在住の患者にとっては通院負担やアクセスの難しさが依然として阻害要因となっている。また、施設によって連携の深度や提供可能な情報量に差がある点も課題である。これは現在進行形での課題であり、学会が総力を挙げて均質化していく喫緊の課題であると考えられる。

＜対象集団外の患者への対応と倫理的葛藤＞

本ガイドラインの推奨対象とならない転移性乳癌患者や、医学的に妊娠が極めて困難な症例において、情報の提供をどこまで行うべきか、医療者の判断に迷いが生じるケースがある。法的・倫理的配慮に基づく適切なコミュニケーション技術の不足が、ガイドラインの適切な適応を妨げる要因となり得る。

＜未婚患者や多様な背景をもつ患者への支援体制＞

未婚の乳癌患者における卵子凍結や、多様なパートナーシップの形態（LGBTQ+やシングルでの育児希望等）に対し、社会的な支援体制や心理的ケアが十分でないことが、意思決定を困難にさせる阻害要因となっている。

＜医療者のタイムマネジメントとリソースの不足＞

乳癌診断直後の限られた診療時間の中で、複雑な妊孕性のカウンセリングを行うリソースが不足している。医師だけでなく、認定看護師や心理士、胚培養士などの多職種が介入できる体制の構築が、ガイドライン実装の鍵となる。

16. モニタリング・監査の基準

本ガイドラインに関しての要望は随時、日本がん・生殖医療学会の事務局で受け付けを行い、次回改訂の際の参考にする。

17. ガイドライン作成にあたっての資金提供者

本ガイドラインの作成に必要な費用は、日本がん・生殖医療学会から提供されている。資金提供者である日本がん生殖医療学会は本ガイドラインの内容に影響を与えていない。

1 **18. 利益相反**

2 全ガイドライン委員の経済的 COI, アカデミック COI を調査した（巻末参照：準備中）。すべての CQ
3 に対し深刻な経済的またはアカデミック COI を有する者はいなかった。

4

■巻頭

1. がん・生殖医療の実践と課題, そして日本がん・生殖医療学会 (JSFP) の取り組み

1) がん・生殖医療の実践と倫理的課題

がん治療は臨床情報や遺伝学的情報, がんの生物学的特性から検討されるが, その中でも乳癌治療は専門的・集学的に発展し, 生存率の改善に結びついた領域である。薬物療法の恩恵も大きい, 直接的な卵巣機能低下をきたす化学療法や, 5~10 年と長期にわたる術後内分泌療法は予後を改善する一方で, 妊娠・出産する機会を失う可能性を高めることが分かっている。これに対してがん治療の支持療法の一環として, がん薬物療法の前に胚 (受精卵), 未受精卵, 卵巣組織等を採取し凍結保存を行い, がん治療終了後に凍結保存された配偶子・接合子から妊娠・出産のための生殖医療を受ける, 妊孕性温存療法が発展してきた。もともと原発乳癌に対する薬物療法は再発リスクを下げる目的で行われていることから, 患者は自身の生命の安全を優先してがん治療を遅延なく行うことと, 将来の妊娠・出産の可能性を残すことを, 自身の価値観の中で相対的に考え, 選択しなければならないという“ジレンマ”をもつことになる。

医療者, 特に医師はその職業倫理として, 患者の生命・健康を最優先して医療を行う使命があり, 患者の被る不利益は最小になるよう配慮しなければならない。そして患者の人格を尊重し希望を守らなければならないという責務を負って医療に従事している^{1)~3)}。特に, 2022 年に約 20 年ぶりに改訂された日本医師会の『医の倫理綱領』では, 基本姿勢として「人間の尊厳」や「人権の尊重」に加え, 「患者の自律的な意思決定の支援」や「公正な医療の提供」がより明確に打ち出された¹⁾。これは, 医学的適応のみならず, 患者の人生観や価値観に基づく選択を尊重するという, がん・生殖医療における協働意思決定 (shared decision making) の倫理的基盤をより強固にするものである。

がん・生殖医療では患者が心の葛藤を抱えると同時に, 医療者も患者の生命を守る使命と, 患者の希望を尊重したいという感情の葛藤を抱えている。がん・生殖医療には不確実性も多く, 医療者はジレンマの中で判断に迷うことも多いが, その問いに答えを与えてくれるのは相互理解と対話である。国内の研究では, 患者の妊孕性温存を検討する際に医療者が患者と話し合う時間が十分とれないことや, 専門領域を越えた情報提供が困難であることが報告されている⁴⁾⁵⁾。若年のがん経験者に対するアンケート調査でも, 妊孕性について十分な情報提供を受けておらず, また地域や施設に差があることが報告されている⁶⁾⁷⁾。欧米でも患者背景により妊孕性低下の説明に差があることや, 45 歳未満の乳癌患者の半数に挙児希望があることが推計されており, また挙児希望の有無が術後内分泌療法の拒否や中断との相関関係があることも報告されている^{8)~16)}。十分な対話のもとに治療を選択することは, がん治療の完遂率を高め予後を改善する可能性があること, また妊孕性温存を選択しない患者の QOL を改善する可能性も報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。がん・生殖医療の目標の一つが, 患者に身体的, 精神的, 社会的な豊かさをもたらすことであることを忘れず実践することが肝要である。

患者が心の葛藤を抱えた中で答えを導くことは簡単ではなく, また各々がもつ悩みやおそれ, 人生への期待は多種多様であることから, 画一的な方法で解決することは困難である。ここで医療者に求められる

のは、患者を理解するための患者中心のコミュニケーション、対話である。元来、生殖医療は医療技術によって生命操作を行うという観点から、生命倫理と関係の深い領域である。そして倫理観は文化宗教、時代背景、個々人、民族や国によって異なることから、社会とのコンセンサスが重要であり、患者の希望だけを尊重する自律尊重の考えのみで検討されるべきではない³⁾。生殖医療の現場においては、患者本人の意向だけではなく家族の意向も知り、生まれてくる児の将来をともに検討していくことが求められる。このような背景を知り、未確立の生殖医療に対しての見解等、産婦人科領域では倫理規範としてどのように考えられているのか、がん治療医側も十分理解しておく必要がある。またがん治療医側から、乳癌治療により予後がどの程度見込めるのか、がん治療開始まで時間的猶予がどの程度あるのかを生殖医療側に共有する等、お互いの領域の相互理解を欠くことがないよう留意すべきである¹⁹⁾。また患者と医療者の相互理解も不可欠である。妊孕性温存や妊娠・出産が自身の生命に与える影響や、がん治療による児・母体への影響も含め、がん・生殖医療には不確実性があること、そしてジレンマが生じることが患者と医療者の間で共有されるべきであると考えられる。患者と医療者の双方が、取捨選択しなければならないというジレンマとそれによる心の葛藤が生じることを知ること、そして患者中心の対話を行い、医学的な情報をその不確実性も含めて理解しともに選択していくことは、がん・生殖医療で守られるべき医の倫理であるという認識が重要である。

2) 学際的支援体制の構築とナビゲーター制度について

患者が具体的に治療を選択・決定していく際、実際には患者本人も自身の潜在的なニーズに気が付いていない場合や、同席するパートナーや家族と意向が異なり自身の感情を表出できない場合、また妊孕性に固執し乳癌治療を行うことが困難な場合も想定される。患者が納得のいく意思決定をするためには、がん治療や生殖医療といった医学的情報だけではなく、自分自身の望む生き方を理解することが重要となる。幼少期から性や生殖について正しい情報を知り、将来の妊娠・出産・子育てを含めた生活や健康を妊娠前から考えておく、というプレコンセプションの概念は現段階でまだ十分浸透しておらず、患者は乳癌の罹患によって初めて自身の望む生き方を考え、時にはそれを再構築しなければならない場合もある²⁰⁾。患者のニーズを的確に拾い上げ、適切な情報提供を行い、十分な対話に基づき治療を選択していくためには、多職種による学際的な患者への関わりが重要となる。患者がどのような選択をする場合にも長期的なサポートが必要であり、このプロセスにおいて様々な職種や乳癌経験者（患者会・ピアサポート）が果たせる役割は大きいと考えられる。

このような背景から、厚生労働省は、地域がん診療連携拠点病院の指定要件として、小児・AYA世代のがん患者に対する妊孕性に関する情報提供体制の整備を求めている。これを受け日本がん・生殖医療学会(JSFP)は、がん・生殖医療に関する専門的知識を有し、意思決定支援に貢献できる人材の育成を目的に、「がん・生殖医療認定ナビゲーター制度」を創設した。本制度は、医師・看護師・薬剤師・心理士など多職種を対象としており、e-learning教育プログラムを用いた介入研究では、医療者の知識スコアおよび自己効力感(自信)の有意な向上が確認されている。特に、患者への婚姻状況の確認や希望の聞き取りといった行動変容が実践で現れており、ナビゲーター制度は実践力の向上に資する教育手段となっている。さらに、日本産科婦人科学会は、妊孕性温存療法実施医療機関の施設認定要件として、認定ナビゲーター等の配置が望ましいとし、将来的には必須条件とする方針を示している。小児・AYA世代のがん患者に対しては、就学・就労、妊孕性温存、アピアランスケアなど、特有の課題に対応できるサポート体制

が求められるため、本ガイドラインの活用とともに、次項のJSFPの認定ナビゲーター制度を十分理解し、患者支援体制の一環として活用いただきたい。

3) 経済的負担と研究促進事業としての公的助成制度

学際的なチーム医療に加え、大きな課題となるのが経済的な問題である。妊孕性温存を施行する際のみならず、乳癌治療中や治療終了後も、凍結した生殖細胞を使用するまで毎年、保管のための費用を拠出する必要がある、患者にとって大きな経済的な負担となっている。がん患者がこれらの妊孕性温存を行い、1人の子どもを得るためにかかる費用を試算すると、不妊症患者が一人の子どもを得るための費用と同等の負担になると考えられる。妊孕性温存の経済的負担が大きいことから、公的助成の意義は大きいと考えられ、2021年度(令和3年度)からは、「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」として、国による患者への助成が開始されることとなった。助成を受けるためには、原疾患担当医師と妊孕性温存療法を担当する医師の両者による検討や、地方自治体がネットワークを整えることが要件となっており、この仕組みにより、がん治療医と生殖医療医が密接に連携する体制がより強化された。また本事業は、妊孕性温存療法が高額な自費診療であり助成を必要とする一方で、有効性等のエビデンス集積がさらに求められていることから、「研究」としての位置づけで実施されている。そのため、妊孕性温存療法実施医療機関は、日本がん・生殖医療学会が管理する「日本がん・生殖医療登録システム(Japan Oncofertility Registry; JOFR)」への臨床情報等の入力に義務づけられた。JOFRは、患者向けのスマートフォンアプリ「FSリンク(Fertility & Survivorship Linkage)」とも連動しており、患者自身もアプリを通じて予後に関する情報を入力する仕組みとなっている。今後、この助成が持続可能な制度となるかは、この研究事業で得られるデータが鍵を握ると考えられる。すなわち、がん治療によって妊孕性を失った患者が、妊孕性温存療法によってどのくらい子どもを授かっているか、実臨床におけるデータをしっかりと示していくことが、学会としての責務でもある。次項の経済負担と公的助成制度について十分理解し、研究事業に協力していただきたいと考えている。

4) 今後の課題と本ガイドラインの役割

本ガイドラインは、生殖年齢にある乳癌患者が、がん治療と将来の妊娠・出産について考える際、十分な情報提供と患者中心の対話により行われる協働意思決定、妊孕性温存、胚移植と妊娠・出産、また妊娠早期乳癌治療について対象としている。患者の生命の安全と妊娠・出産の希望を鑑みて胚移植を行う際、薬物療法は終了もしくは中断している必要があることから、タイミングとしていつが適切なのかを検討しなければならない。すでに転移がある乳癌患者にとって、薬物療法の中断は患者の生命を脅かすことから、胚移植は基本的には適応外と考えられる。しかし十分な対話に基づく協働意思決定は、転移の有無にかかわらずどのような患者にも必要であるという認識は重要である。また医療は日進月歩で発展し続けており、転移があっても乳癌患者の予後の改善は今後も期待できると考えられる。再発リスクが高い患者に対する妊孕性温存療法の適応は個別の判断になるが、将来の予後改善や治療に対するアドヒアランスを考え、可能な範囲で許容されると考えられる。また未確立の生殖補助医療についても、日本産科婦人科学会等の見解や指針に準じて今後検討していく課題である。医学の発展とともに倫理的課題が増え、我々の臨床の現場に必要な臨床倫理も同時に進歩・発展していくことが求められる。

本ガイドラインでは草案作成段階から、乳腺外科医・腫瘍内科医・放射線治療医・看護師として乳癌診

療に携わる医療者、大学病院や総合病院、クリニックで生殖医療や周産期医療に携わる医療者、そして医療社会学・生命倫理学者、公衆衛生学者、乳癌経験者も参加し作成した。システマティックレビューチームにより文献を吟味・考察する際も乳癌・生殖両方の専門領域から意見を出し、検討を行った。ガイドライン作成チームによる推奨作成でも、各々の領域・立場から意見を出し、議論し推奨決定を行った。多様な視点からの考え・意見を十分反映させることが重要であるという視点のもと、投票メンバーは多領域から参加し、推奨決定は GRADE アプローチを採用した。その過程で 70%以上の合意が得られないこともあったが、様々な意見を本文に反映するよう努めた。解説の部分でも、乳癌治療医、がん看護師、薬剤師、生殖医療医、生殖心理カウンセラー、乳癌経験者で各々が果たし得る役割を議論し、意思決定支援について執筆した。また乳癌治療医、生殖医療医、生命倫理学者で、患者・医療者の双方が抱えるジレンマについて検討し倫理的な検討を行い、また法的な視点・経済負担について弁護士・生殖医療医が執筆した。

がん・生殖医療に携わる医療従事者においては、エビデンスに基づいた情報提供と医学の不確実性をしっかり患者と共有し、双方が納得のいく治療を選択できるよう、良き伴走者になっていただきたいと考える。学際的なチーム医療が求められるがん・生殖医療の現場で、様々な職域の多様な意見を反映し作成された本ガイドラインを役立てていただき、今後ともにこの領域をさらに発展させていきたいと考えている。

参考文献

- 1) 日本医師会. 医の倫理綱領. 日本医師会, 2022.
https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/000967.html (2025/11/25 アクセス)
- 2) 日本医師会. 医の倫理の基礎知識 2018 年版. 日本医師会, 2018.
https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/001014.html (2025/11/25 アクセス)
- 3) 樋口範雄監訳. WMA 医の倫理マニュアル (原著第 3 版). 日本医師会, 2016.
https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/000320.html (2025/11/25 アクセス)
- 4) Shimizu C, Bando H, Kato T, et al. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer*. 2013; 20(3): 230-40. [PMID: 22271066]
- 5) Shimizu C, Kato T, Tamura N, et al. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(1):82-9. [PMID: 24562526]
- 6) 御船美絵. がん研究振興財団平成 28 年度がんサバイバーシップ研究助成金 (一般研究課題) 研究報告書「がん治療後に子どもを持つ可能性を残す一思春期・若年成人がん患者に対するがん・生殖医療に要する時間および経済的負担に関する実態調査」. 平成 29 年 7 月 31 日.
<https://www.fpcr.or.jp/pdf/p11/H28mihune.pdf> (2021/8/24 アクセス)
- 7) Takai Y. Recent advances in oncofertility care worldwide and in Japan. *Reprod Med Biol*. 2018; 17(4): 356-68. [PMID: 30377391]
- 8) Scanlon M, Blaes A, Geller M, et al. Patient satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer*. 2012; 3: 217-25. [PMID: 22606211]

- 9) Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012; 118(18): 4579-88. [PMID: 22451228]
- 10) Karaöz B, Aksu H, Küçük M. A qualitative study of the information needs of premenopausal women with breast cancer in terms of contraception, sexuality, early menopause, and fertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010; 109(2): 118-20. [PMID: 20152978]
- 11) Rippey EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast*. 2009; 18(6): 345-50. [PMID: 19892553]
- 12) Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(4): 766-73. [PMID: 15681520]
- 13) Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, et al. Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2012; 6(3): 324-32. [PMID: 22752834]
- 14) Trivers KF, Fink AK, Partridge AH, et al. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U.S. *Oncologist*. 2014; 19(8): 814-22. [PMID: 24951610]
- 15) Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast*. 2015; 24(3): 201-7. [PMID: 25662412]
- 16) Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, et al. Impact of fertility concerns on tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(10): djv202. [PMID: 26307641]
- 17) Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012;118(6): 1710-7. [PMID: 21887678]
- 18) Takeuchi E, Kato M, Wada S, et al. Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers. *Support Care Cancer*. 2017; 25(4): 1079-85. [PMID: 27889828]
- 19) 日本産婦人科学会. 医学的適応による未受精卵子, 胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解 [令和 7 年 6 月改定] .
http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=3 (2025/11/25 アクセス)
- 20) 荒田尚子. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 女性の健康の包括的支援政策研究「保健・医療・教育機関・産業等における女性の健康支援のための研究(21FB1001)」. 令和 5 年度 総括・分担研究報告書. 令和 6 年 5 月.
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2023/202309001A.pdf (2025/11/25 アクセス)

2. JSFP ナビゲーター制度とがん・生殖医療認定施設要件，そして実際の意思決定支援

厚生労働省は、地域がん診療連携拠点病院の指定要件として、小児・AYA世代のがん患者に対し、がん治療による妊孕性への影響についての情報提供および意思決定支援を、院内または地域の生殖医療に関する診療科と連携して行う体制の整備を求めている。また、各施設において、こうした意思決定支援を担う診療従事者の配置・育成にも努めることを推奨している。

これまで、日本がん・生殖医療学会（JSFP）は、がん・生殖医療に関する専門的知識を有し、意思決定支援に貢献できる人材の育成を目的に、「がん・生殖医療認定ナビゲーター制度」を創設し、がん・生殖医療認定ナビゲーターおよび認定施設の認定を進めてきた。さらに、日本産科婦人科学会は、妊孕性温存療法実施医療機関（検体保存機関）の施設認定要件として、がん・生殖医療専門心理士、OFNN（オンコファティリティ・ナビゲーター・ナース）、および認定がん・生殖医療ナビゲーターが常勤していることが望ましいとし、令和8年12月末日以降は「必須条件」とする方針を示している。

小児・AYA 世代のがん患者に対しては、就学・就労、妊孕性温存、アピアランスケアなど、AYA 世代特有の課題に対応できるサポート体制が求められ、多職種による小児・AYA 世代のがん患者支援チームの整備も重要である。日本がん・生殖医療学会の認定ナビゲーター制度を患者支援体制の一環として活用されたい。

1) 背景

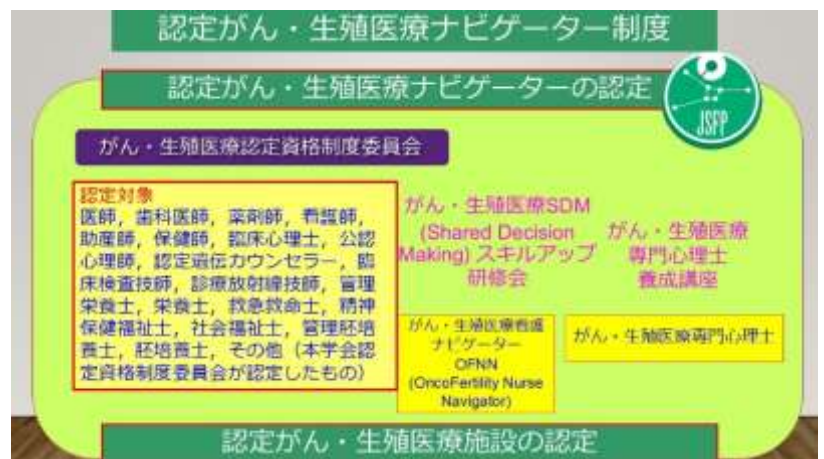
がん治療の進歩により、小児・AYA 世代のがん患者の長期生存が期待される一方、治療に伴う生殖機能障害のリスクに対する備えが重要となっている。第4期がん対策推進基本計画では、生殖医療に関する情報提供体制と支援の充実が掲げられ、厚生労働省は拠点病院に対し、治療開始前の妊孕性温存支援の体制整備を求めている¹⁾。この中で、がん治療を行う診療科が中心となり院内または地域の生殖医療関連診療科と連携して妊孕性温存療法およびがん治療後の生殖補助医療に関する情報提供と意思決定支援を行う体制、ならびに、意思決定支援に関わる医療従事者の配置や育成に積極的に取り組むことが求められている。さらに、就学・就労・妊孕性の温存・アピアランスケア等、小児・AYA 世代のがん患者の課題に対応できる体制や、多職種による AYA 支援チームの整備も推奨されている。

2) がん・生殖医療認定ナビゲーター制度

日本がん・生殖医療学会（JSFP）では、がん・生殖医療に関する意思決定支援を担う人材として、以下の要件を満たす医療従事者を「がん・生殖医療認定ナビゲーター」として認定している（右図）²⁾。

- ・ JSFP 会員歴が 2 年以上
- ・ 指定された e-learning 教材の修了
- ・ 学術集会での発表歴「がん・生殖医療

SDM (shared decision making) スキルアップ研修は発表1回分として換算することができる〕



・医療従事者としての資格保有およびがん患者支援の実績
さらに、条件を満たさない場合でも、非会員や経験年数の少ない医療従事者に対して「暫定ナビゲーター」として3年間の認定を行い、裾野の広い普及・育成を目指している。

3) がん・生殖医療認定施設の要件

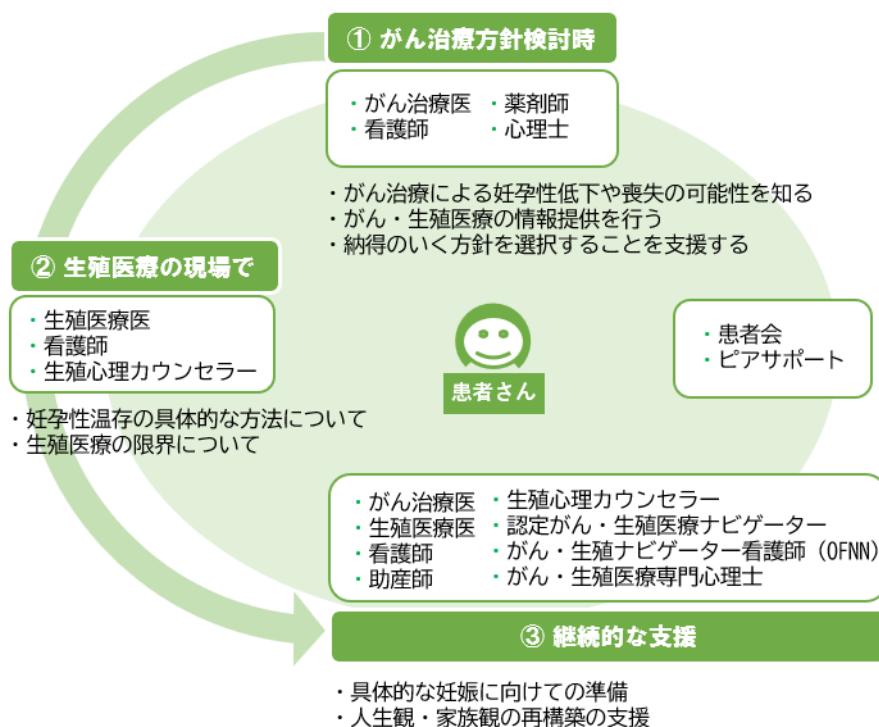
JSFP は、認定ナビゲーターの活動による患者サポートの拠点として以下の要件を満たす施設を認定している³⁾。

- ・認定ナビゲーターまたはがん・生殖医療専門心理士の常勤配置
 - ・妊孕性温存に関する診療ガイドラインに準拠した診療体制
 - ・年間5例以上の Japanese Oncofertility Registry (JOFR) 症例登録
- これにより、質の高いがん・生殖医療支援体制の整備と標準化が進んでいる。

4) e-learning 教育プログラムと今後の展望

本 e-learning を医師・看護師・薬剤師など多職種 820 人が受講し、前後比較により知識スコアおよび自己効力感（自信）の有意な向上が確認された。特に、患者への婚姻状況の確認や希望の聞き取りといった行動変容が実践で現れ、e-learning が実践力の向上に資する教育手段であることが明らかとなった⁴⁾。今後は、e-learning 教材の継続的な提供と、がん・生殖医療認定ナビゲーターの認定者数・認定施設の拡充によって、全国のがん診療連携拠点病院および生殖医療施設とのネットワークが一層強化されると期待される。そして、小児・AYA 世代のがん患者が安心して治療を受け、将来のライフプランを見据えた選択ができる社会の実現が望まれる。

5) 実際の意思決定支援・心理支援のながれ



●がん治療側から患者へ情報提供が望まれる項目

- 乳癌の病期, サブタイプ, 予後の見込み
- 標準的ながん治療の内容と, その開始時期・期間・副作用・費用
- 予定された薬物療法による妊孕性の低下, 妊孕性喪失の可能性, 新しい薬物療法ではその影響がまだ不明であること
- 年齢や現在までの生殖に関わる情報から考えられる, がん治療後の妊娠・出産の見込み
- 妊孕性温存の具体的な内容と, 時期・副作用・費用, また乳癌の状況から考えられる妊孕性温存にかけられる時間の許容度
- 薬物治療中の避妊の必要性, 妊娠が許可できる時期の見込み, また妊娠・出産のために術後内分泌療法を中断した場合の影響について
- 妊孕性温存や将来の妊娠・出産が乳癌の治療や予後に与える影響等, がん・生殖医療には不確実性があること
- 具体的に妊孕性温存療法をどこで受けられるか
- 妊孕性温存しない場合の他の選択肢について

●生殖医療側から患者へ提供が望まれる項目

- 年齢や現在までの生殖に関わる情報から考えられる, 妊孕性温存できる見込みとその方法, かかる期間と費用, また妊孕性を温存せずがん治療後に生殖医療を受ける場合の見込み
- 各々の妊孕性温存方法とメリット, デメリット, 期間, 費用, 治療成績
- 妊孕性温存した場合の, 具体的な妊娠の方法や周産期医療について
- 生殖医療の限界と, がん・生殖医療には不確実性があること
- 子をもたない選択について
- 家族をもつ手段としての里親制度・特別養子縁組について

胚凍結・胚移植については, 下記の情報提供が重要である。

- 代理懐胎が認められていないこと
- 胚移植の際には本人だけではなく, パートナーの同意も必要であること。
(死後生殖や, パートナーとの関係が解消された場合に胚移植できないこと)

●それぞれの職種やピアサポートに期待される役割

がん・生殖医療の領域に限らず, 自施設でチーム医療を実践していくためには, お互いの立場として担える役割を果たし, 支え合い, 時に議論してつながっていく, 学際的なチーム医療が重要である。患者には, 妊孕性温存をするかしないかだけではなく, 自身の納得のいく選択を行い, 時には人生観を再構築し, 新たに歩み出すことへのサポートが必要である。そのためには, 患者は適切な相手に適切なタイミングで相談できることが重要であり, 必要に応じて各々の職種や患者会・ピアサポートの存在を紹介することも必要である。それぞれが患者やチームに果たし得る役割については, 巻末の各職域に関する解説を参照いただきたい。

参考文献

- 1) 厚生労働省. がん診療連携拠点病院等の整備について. 健康局長通知（令和4年8月1日）.
<https://www.mhlw.go.jp/content/001553972.pdf>（2026/1/16 アクセス）
- 2) 日本がん・生殖医療学会. 認定がん・生殖医療ナビゲーター 認定規程.
https://www.j-sfp.org/wp-content/uploads/2024/08/navigator_240704.pdf（2026/1/16 アクセス）
- 3) 日本がん・生殖医療学会. 認定がん・生殖医療施設 認定規程
https://www.j-sfp.org/wp-content/uploads/2024/08/facility_200316.pdf（2026/1/16 アクセス）
- 4) Ono M, Harada M, Horie A, et al. Effect of a web-based fertility preservation training program for medical professionals in Japan. Int J Clin Oncol. 2023; 28(9): 1112-20. [PMID: 37322221]

3. 経済的問題と研究推進事業としての公的助成制度

乳癌患者にとって、妊孕性を喪失することは非常に大きな問題である。乳癌患者が妊孕性温存を希望される場合に受療される具体的な生殖医療の方法、治療あたりの挙児獲得率、経済的負担などを検討し、挙児に至るまでの患者の負担とその期待できる効果、ならびにこれらの診療に対する公的助成の意義を理解することは重要であると考える。

1) 妊孕性温存の流れ

乳癌患者が、治療前、治療中に妊孕性を温存する方法として、未受精卵子凍結、胚（受精卵）凍結、卵巢組織凍結がある。未受精卵子凍結保存においては、主にがんに対する手術後、化学療法前に患者は卵巢刺激、採卵、卵子凍結を受ける。がん治療終了後に卵子を融解し、受精（顕微授精）、胚培養、移植、黄体補充を経て妊娠を目指すこととなる。胚（受精卵）凍結保存においては、受精および胚培養のステップが凍結前に行われる点異なるが、患者が受ける治療の基本的な流れは未受精卵子凍結と大きくは変わらない。卵巢組織凍結保存は、腹腔鏡で卵巢を切除し、組織を凍結する。現段階では、融解後の自家移植を前提としており、移植後には自然妊娠を待機するか、体外受精を行うことも少なくない。いずれの治療も、妊孕性温存のための生殖細胞の凍結は、化学療法によるがん治療が本格化する前に完了するが、これはあくまで生殖細胞の保存が完了した状態である。子どもを得るためには、がん治療終了後に再度、保存しておいた生殖細胞を用いた生殖医療を受療する必要がある。

2) 治療あたりの経済的負担

これらの処置には高額な費用が発生する。さらに、乳癌治療中や治療終了後も、凍結した生殖細胞を使用するまで毎年、保管のための費用を拠出する必要があり、患者にとって大きな経済的な負担となっている。がん患者がこれらの妊孕性温存を行い、1人の子どもを得るためにかかる費用を試算すると、不妊症患者が1人の子どもを得るための費用と同等の負担になると考えられる。日本国内では、2010年時点で不妊症患者が1人の子どもを得るために平均197万円かかるとの試算がなされている。がん患者の場合は、凍結保存期間が長く、その費用負担も加わるため、より高額になると考えられる。

3) 公的助成と実臨床への影響

妊孕性温存の経済的負担が大きいことから、公的助成の意義は大きいと考えられ、一部の地方自治体では2016年度以降に助成が開始された。そして、2021年度（令和3年度）からは、「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」として、国による患者への助成が開始されることとなった。助成を受けるためには、妊孕性温存療法を行うことによる原疾患の治療の遅れが生命予後に与える影響を評価するため、原疾患担当医師と妊孕性温存療法を担当する医師の両者による検討やこの活動が円滑に行われるように地方自治体がネットワークを整えることが要件となっている。この仕組みにより、がん治療医と生殖医療医が密接に連携する体制がより強化された。

また、この事業は、妊孕性温存療法が高額な自費診療であり助成を必要とする一方で、未受精卵子凍結や卵巣組織凍結については、有効性等のエビデンス集積がさらに求められていることから、「研究」としての位置づけで実施されている。妊孕性温存療法実施医療機関は、日本がん・生殖医療学会が管理する「日本がん・生殖医療登録システム（Japan Oncofertility Registry ; JOFR）」への臨床情報等の入力に義務づけられた。一方、JOFRは、公的助成の開始に合わせて開発された患者向けのスマートフォンアプリ「FSリンク（Fertility & Survivorship Linkage）」とも連動している。公的助成を受けるためには、患者はJOFRへの参加に同意し、妊孕性温存実施施設が患者の臨床情報をシステムに登録することが義務づけられている。患者自身も「FSリンク」アプリを通じて質問票に回答し、自身の予後に関する情報を入力するようになっている。

これら妊孕性温存療法実施医療機関と患者側の双方からの情報入力により、がん・生殖医療の実施数、地域差、治療成績、患者の長期予後（生存率、生殖機能、妊娠・出産経過）など、これまでの研究では得られなかった詳細なデータを全国規模で集積することが可能である。

おわりに

乳癌患者が妊孕性温存を考慮し希望する場合、多大な労力と経済的負担を要することを理解すべきである。妊孕性温存という選択を患者が考慮し、希望により享受できるよう社会的な助成制度の構築をしていく必要があるが、本邦でも令和3年度より国による助成が開始された。この制度は、単なる経済的支援にとどまらず、同時に実施される登録制度によりエビデンスを確立し、それに基づき助成制度を整備していくという重要な意義をもっている。

今後、この助成が続くかどうかは、この研究事業で得られるデータが鍵を握ると考えられる。すなわちがん経験者が、がん治療後も精神的、肉体的な豊かさを享受できていることを示すとともに、がん治療によって妊孕性を失った患者で、妊孕性温存療法を受けた方がどのくらいの子どものを授かっているか、実臨床におけるデータをしっかりと示す必要がある。

また、不幸にして遺伝的なつながりのある子をもつことを断念せざるを得ない状況が生じることもある。このような場合、里親・養子縁組制度などを用いた社会的に母親になる選択肢もある。妊孕性温存を支える社会的助成制度の整備とともに、社会に対する啓発と里親・養子縁組を支持するための制度の充実化も重要であると考えられる。

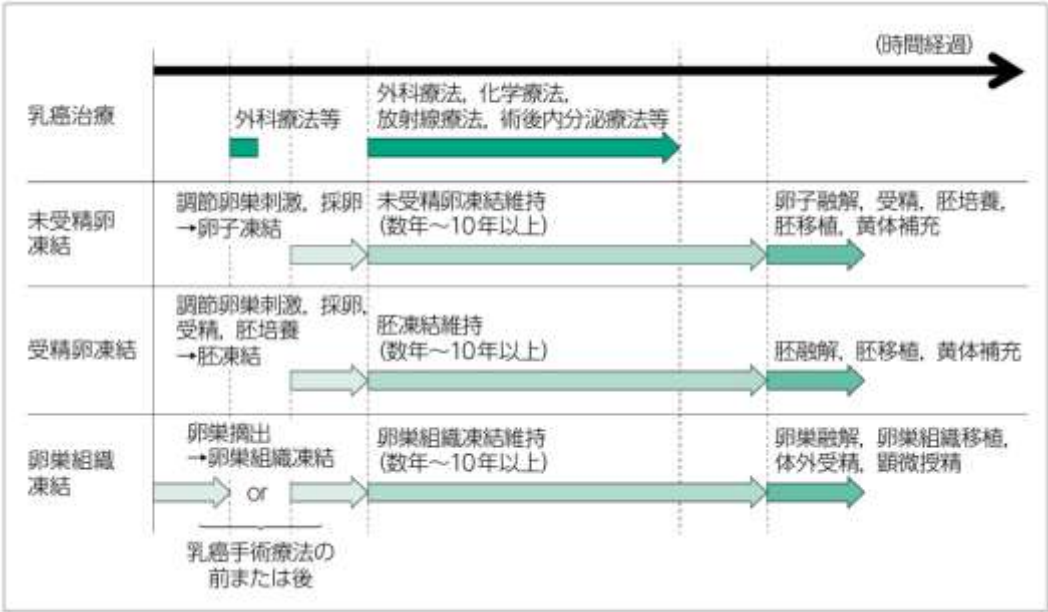


図 1 乳癌治療と妊孕性温存の時間的経過の対比

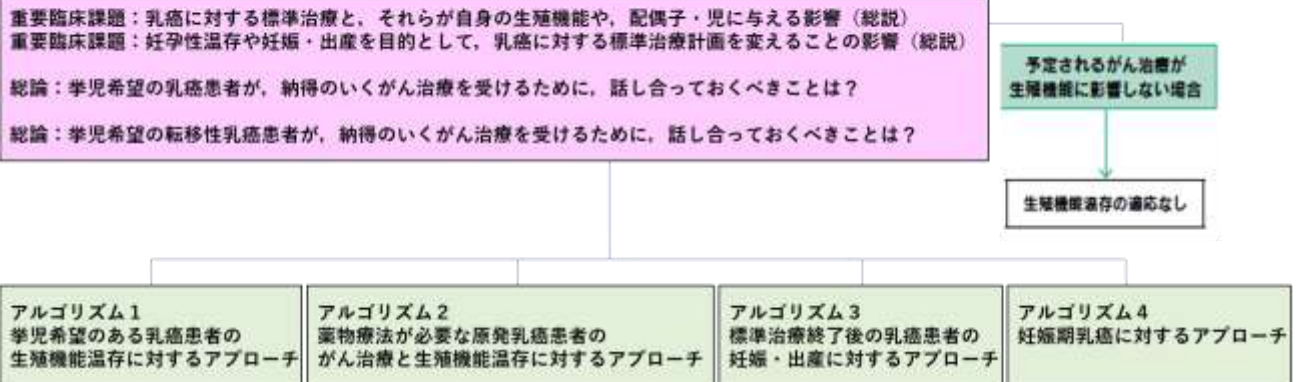
表 1 国の助成における対象治療，1 回あたり助成上限額，助成回数

対象治療	助成上限額/1 回	助成回数
胚(受精卵)凍結	35 万円	2 回まで
未受精卵凍結	20 万円	2 回まで
卵巢組織凍結	40 万円	2 回まで(組織採取時に 1 回, 再移植時に 1 回)
精子凍結	2.5 万円	2 回まで
精子凍結(精巣内精子採取術)	35 万円	2 回まで

■アルゴリズム

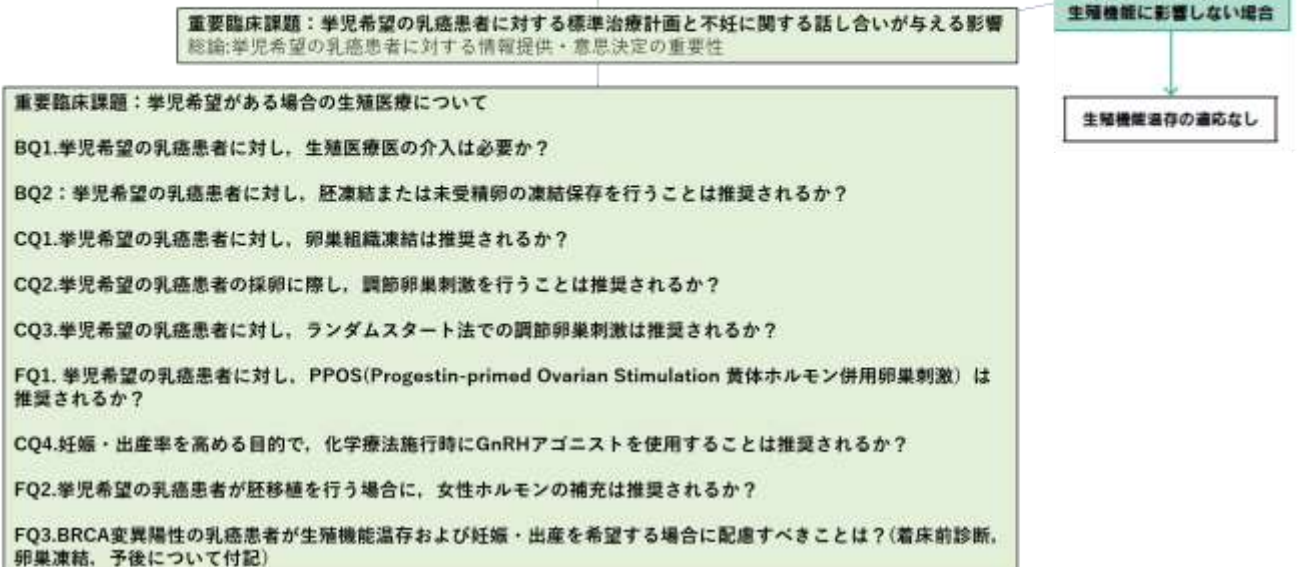
診療アルゴリズム0：乳癌に対する薬物療法が必要と考えられる、生殖年齢にある患者へのアプローチ

乳癌に対する薬物療法が必要と考えられる、生殖年齢にある患者と治療方針について検討するとき



診療アルゴリズム1：挙児希望のある乳がん患者に対する生殖機能温存のアプローチ

原発乳癌と診断され将来の挙児希望がある



診療アルゴリズム2：薬物療法が必要な原発乳癌患者のがん治療と生殖医療機能温存に対するアプローチ

標準治療として薬物療法が必要な原発乳癌患者が妊孕性温存・妊娠・出産の希望がある
重要臨床課題：生殖機能や配偶子・児への影響がまだ分からない新規薬剤の投薬について(アルゴリズム0 総論参照)

周術期治療として薬物療法が推奨される病状

総論：周術期薬物療法が生殖機能へ与える影響、そして必要な避妊期間について
(内分泌療法、化学療法、抗HER2薬、抗PD-L1抗体薬、CDK4/6阻害薬、経口FU薬、PARP阻害薬)

治療方針の選択

BQ3:乳癌の初期治療開始までに採卵を行う場合、どれくらい生殖医療に時間をかけられるか？

CQ5:担がん状態の乳癌患者に対し、調節卵巣刺激を行って採卵することは推奨されるか？

BQ4:化学療法中の採卵は推奨されるか？

CQ4:妊娠・出産率を高める目的で、化学療法施行時にGnRHアゴニストを使用することは推奨されるか？

術前薬物療法

FQ4:生殖機能温存を希望する乳がん患者に対し、術前化学療法は術後化学療法より推奨されるか？

手術

CQ3:孕児希望の乳癌患者の採卵に際し、調節卵巣刺激を行うことは推奨されるか？

FQX:孕児希望の乳癌患者に対し、PPOS(Progestin-primed Ovarian Stimulation 黄体ホルモン併用卵巣刺激)は推奨されるか？

術後薬物療法

重要臨床課題：
孕児希望による内分泌療法の開始遅延・中断・再開について

CQ6:孕児希望のためにホルモン療法を中断することは許容されるか？

放射線治療

FQ5:術後放射線治療中の採卵は安全か？

アルゴリズム3：乳癌治療終了後の妊娠・出産に対するアプローチ

乳癌治療終了

妊娠希望

総論:乳癌治療後の妊娠・出産の管理について

総論:がん治療を終了した乳癌患者が妊娠を希望した場合、転移の有無や、晩期合併症を含めた全身状態の評価してから妊娠を試みることを勧める。

総説：周術期薬物療法が生殖機能へ与える影響、そして必要な避妊期間について

(内分泌療法、化学療法、抗HER2薬、抗PD-L1抗体薬、CDK4/6阻害薬、経口FU薬、PARP阻害薬)

自然妊娠

CQ7:標準治療を終了した乳癌患者が自然妊娠希望した場合、推奨されるか？

生殖補助医療を用いた妊娠

CQ8:乳癌治療を終了した乳癌患者が新たに生殖補助医療を受けることは推奨されるか？

妊娠・出産

BQ5:乳癌治療を終了した乳癌患者が妊娠した場合、乳癌フォローアップ検査を行うことは推奨されるか？

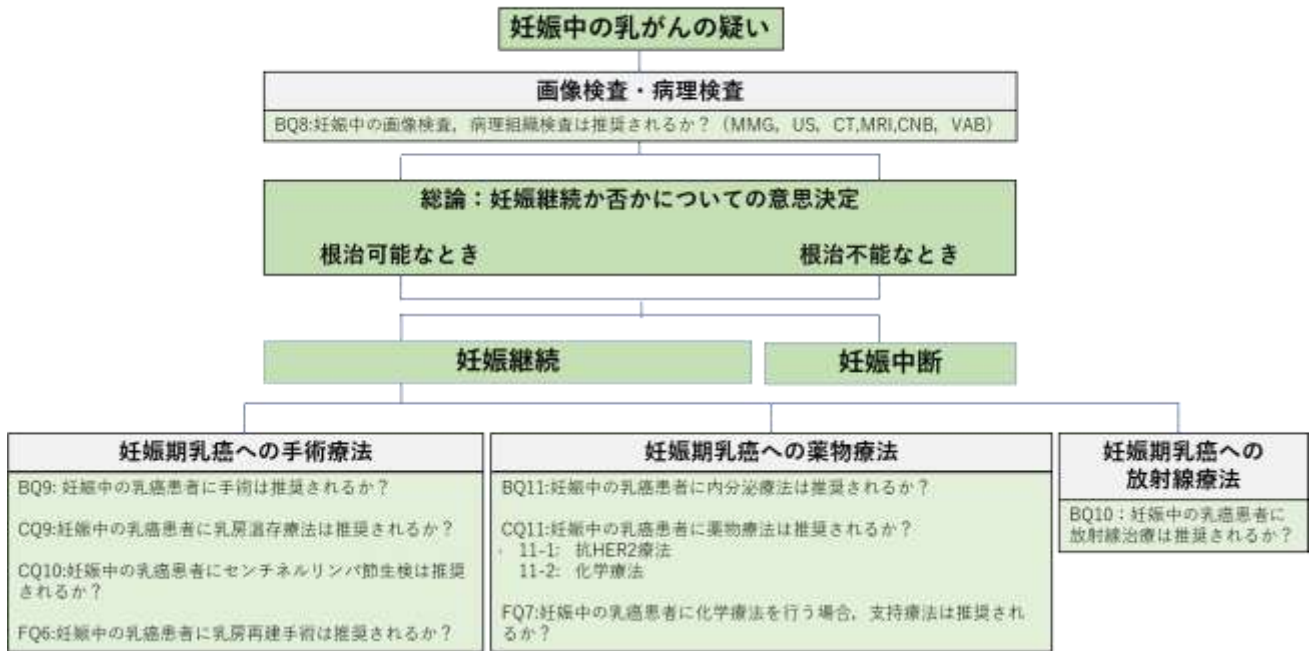
BQ6:乳癌経験者が妊娠した場合の周産期管理に、特別な配慮は必要か？

BQ7:乳癌治療後の母乳による授乳は安全か？

BQ8:妊娠中の画像検査、病理組織検査は推奨されるか？

*妊娠中に乳癌が再発した場合の対応について
アルゴリズム5「妊娠期乳癌に対するアプローチ」へ

アルゴリズム4：妊娠期乳癌に対するアプローチ



1
2
3
4
5
6
7
8
9

1章. 挙児希望を有する乳癌患者に対する生殖医療について

1 総論 挙児希望を有する乳癌患者に対する生殖医療について

2 乳癌患者において生殖医療を行う際、単純に妊娠・出産を目的とした不妊治療とは異なる考え方が必要
3 となる。特に、生殖医療ならびに妊娠が乳癌に与える影響を考慮しなければならず、近年重要視されてい
4 るプレコンセプションやインターコンセプションの観点からのアプローチも重要となる。

5 がん治療医には、再発率を含めた患者自身の生命予後や、生殖医療ならびに妊娠・出産が疾患治療に与
6 える影響の有無、現実的に乳癌の治療後に妊娠・出産を経て児を養育することについて可能かどうかを十
7 分に検討したうえで、生殖医療医にコンサルトすることが期待される。一方、生殖医療医には卵巢機能を
8 含む妊孕能を評価しつつ、医学的かつ倫理的な見地から問題がない場合にのみ、がん治療に支障をきたさ
9 ない範囲内で生殖医療を実施することが許容される。さらに、生殖医療ならびに妊娠・出産の腫瘍学的安
10 全性ならびに周産期の安全性に関しては、がん治療医ならびに生殖医療医が共同して最新の知見に基づ
11 いて情報提供する責務がある。

12 本章では、乳癌患者に対する生殖医療について、生殖医療のアウトカムである生産率のみならず、安全
13 性の両側面から推奨を示す。しかしながら、本領域では前方視的ランダム化試験等による十分な臨床的エ
14 ビデンスが多くはなく、患者説明の際には、本医療についての不確実性を伝達するとともに、今後、乳癌
15 患者での安全性のデータが蓄積された際には、推奨が変更となる可能性があることを含めて情報提供す
16 べきである。

18 卵子の老化と卵巢予備能

19 女性乳癌患者において妊孕性温存を考慮するとき、卵子の生理を理解しておくことが重要である。女性
20 では出生後に卵子を新たに作ることはできず、出生前に 500 万～700 万個、出生時に約 100 万～200 万
21 個、初経時には約 30 万個にまで減少し、1 カ月で約 1,000 個の割合で恒常的に排卵・月経・治療の有無
22 にかかわらず消滅し、閉経時には約 1,000 個になると報告されている。ただし、出生後の卵子数や閉経時
23 の卵子数に関しては個人差や報告差がある¹⁾²⁾。一般的に閉経約 10 年前から自然妊娠は不可能となり、
24 42～43 歳が自然妊娠の限界であるとされる。妊娠の限界は年齢的要因が強調されるが、卵子は年齢と
25 もに数が減少するのみならず、質的老化の影響もあるため、数と質の両面から妊孕性を考慮せねばなら
26 ない。なお、卵子数の目安である卵巢予備能の指標として頻用されつつある、抗ミュラー管ホルモン (anti-
27 Müllerian hormone ; AMH) の測定に関しては、日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会（平成 27-28
28 年）より、

- 29 ① AMH は卵子の質とは関連しない。
30 ② AMH の測定値は個人差が大きく、若年女性でも低い場合や高齢女性でも高い場合があり、測定値
31 からいわゆる「卵巢年齢」の推定はできない。
32 ③ 測定値と妊娠する可能性とは直接的な関連はなく、測定値から「妊娠できる可能性」を判定するの
33 は不適切と考えられる。
34 ④ 測定値が低い場合でも「閉経が早い」という断定はできない。

35 と注意喚起がなされている。そのため、AMH による卵巢予備能評価に関しては専門的な解釈が必要であ
36 り、注意を要する。なお、本邦における AMH 測定は令和 4 年度から開始された、不妊治療の保険適用に
37 よって高度生殖補助医療 (assisted reproductive technology ; ART) を受ける予定の患者においては保険

1 診療の取り扱いとなつてはいるものの、妊孕性温存に関する医療では保険適用外のままであることに留
2 意いただきたい。

表 1 女性における妊孕性温存療法

胚(受精卵)凍結	<ul style="list-style-type: none">・ 最も確立した妊孕性温存療法・ 35 歳以降は加齢とともに徐々に成績が低下・ 2 週間程度の期間的猶予が必要・ 夫の精子が必要(事実婚可)
卵子(未受精卵)凍結	<ul style="list-style-type: none">・ 胚凍結保存よりも妊孕性温存の効率が低く多数の卵子が必要・ 35 歳以上では成績が不良・ 2 週間程度の期間的猶予が必要・ 将来の婚姻関係に柔軟に対応可能(凍結の時点で精子を必要としない)
卵巢組織凍結	<ul style="list-style-type: none">・ 臨床研究段階の治療(2020 年までに約 200 の生産例があると推測されている)・ 35 歳以上では成績が不良であると考えられている・ 微小残存がん病巣のリスクあり(がん転移の可能性あり)・ 外科的処置(手術)が必要だが短期間で凍結保存が完了・ 使用する際には(現時点では)再手術を要する・ 経腔操作を必要としない

生殖医療

乳癌患者に対して生殖医療を行う場合、化学療法や長期の術後内分泌治療によって低下することが懸念される妊孕性への対応策としての妊孕性温存療法の他、乳癌治療後に（加齢や化学療法によって妊孕性が低下している場合等）不妊治療として実施する生殖医療が存在する。前述の通り、いずれの場合においても、女性側の因子として重要であるのは卵子の数と質であり、特に胚凍結や卵子凍結の場合には、なるべく短い期間に多くの成熟卵を採取保存する必要性がある。一方、妊娠の成立や安全な出産には子宮や健康状態も重要であること、男性因子（精子）も重要であること、特に不妊原因の認められない特発性不妊症が占める割合も多いことから、妊娠・出産に至る過程には大きな個人差があることを理解せねばならない。

不妊治療として生殖医療を行う場合、ART の中で基本となるのは、体外受精（*in vitro* fertilization；IVF）もしくは顕微授精（*intra cytoplasmic sperm injection*；ICSI）による胚（受精卵）の作製と、それに付随する胚移植となる（*embryo transfer*；ET）。一方、妊孕性温存療法として生殖医療を行う場合、患者が婚姻している場合には同様に胚凍結が基本となるが、パートナーが不在の場合は卵子凍結が考慮され、乳癌治療までに期間的猶予のない場合等には卵巢組織凍結の実施が検討される。表 1 に、女性における妊孕性温存療法の種類と特徴を示す。それぞれの妊孕性温存療法には一長一短があり、画一的に治療法の優劣を断ずることはできないが、妊娠成績と治療実績という観点からみた場合、より確立された医療技術である胚凍結と卵子凍結が優先して検討され、一度に採取される卵子数を増加させるための調節卵巣刺激（*controlled ovarian stimulation*；COS）の際に後述する様々な工夫が併用される。卵巢組織凍結は、2025 年に米国で“確立された医療”と位置づけられたものの、本邦では臨床研究段階の医療技術のま

まであり、日本産科婦人科学会の施設登録制度のもと、臨床研究として 57 施設（2026 年 1 月現在）において実施可能となっている³⁾。また、妊孕性温存療法の患者レジストリシステムである日本がん・生殖医療登録システム(Japan Oncofertility Registry ; JOFR)においても、2025 年 9 月の時点で 15,185 例あり（JOFR 定期レポート 2025 年 9 月 埼玉医科大学 高井泰教授より資料供与）、今後さらに増加することが見込まれている。

胚凍結や卵子凍結を目的とした COS の方法は多岐にわたり、薬物を使用しない方法（自然周期）ないしは少量のみ使用する方法（minimum stimulation）がある他、薬剤を本格的に用いる刺激方法として GnRH アゴニスト法（ロング法、ショート法）や GnRH アンタゴニストを用いるアンタゴニスト法等がある。さらに、経済的な観点からも注目されている黄体ホルモン併用卵巣刺激法(Progestin-primed Ovarian Stimulation ; PPOS)も普及しつつあり、本ガイドラインにおいても PPOS の有効性と安全性に関して CQ で取り上げている。これら COS の方法は、患者の年齢や卵巣予備能、受診のタイミング、薬剤アドヒアランス等により決定されるが、共通する合併症として卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome ; OHSS）が挙げられる。本合併症は COS を含めた生殖医療に特有の合併症であり、卵巣腫大や下腹部痛をきたす他、血管透過性の亢進に伴う循環血漿量の減少に起因する急性腎不全や血栓症を誘発する疾患である。近年、アンタゴニスト法による OHSS 発症率の低下が報告されていることから、特に妊孕性温存を目的とした COS の場合、欧米諸国を中心にアンタゴニスト法による COS が主流となりつつある。また、前述の PPOS は経済的な面で益があると考えられるが、黄体ホルモンを使用することから、後述のエストロゲンの問題と同様にホルモン感受性陽性の乳癌患者の場合は慎重に選択すべきであろう。

乳癌患者に対して COS を行った際の懸念事項として、発育した卵胞から分泌されるエストロゲンの増加による、ホルモン受容体陽性乳癌の増悪が挙げられる。それに対する対応策として、アロマターゼ阻害薬（レトロゾール）の併用がある。本剤を COS の際に併用することにより、エストロゲンの増加を最小限に抑えることができるため、COS を行うことによる乳癌増悪のリスクを回避する試みがなされている。本剤の使用に関しては、かつては児に対する安全性が懸念されてきた背景があったが、近年では本邦の ART 登録データの解析結果により、新生児予後や形態異常発生率等に影響を及ぼさないことが報告されている。

さらに、ランダムスタート法や Double Stimulation（Duo Stim 法）等が工夫として挙げられる。元来 COS は月経開始時期から行うことがセオリーであるが、妊孕性温存療法を希望するすべての乳癌患者が最適なタイミングで生殖医療施設を受診できるわけではなく、乳癌の治療まで十分な期間的猶予がない患者も存在する。そのような場合、月経周期にとらわれることなく COS を開始するランダムスタート法が有効であることが報告されている。さらに、一回の月経周期の間に複数回の採卵を試みる Duo Stim 法によって短期間でできる限り多くの卵子を確保する工夫がなされている。

以上のように、乳癌に罹患した患者ならびに治療後の患者が有する妊孕性の諸問題に対応し、安全性と有効性を向上させるための工夫がなされている。

参考文献

- 1) Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev. 2009; 30(5): 465-93. [PMID: 19589949]

- 1 2) Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One. 2010;
2 5(1): e8772. [PMID: 20111701]
- 3 3) 日本産科婦人科学会. 医学的適応による未受精卵子, 胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関
4 する登録施設.
5 https://www.jsog.or.jp/facility_program/search_facility.php (2021/9/7 アクセス)
6

BQ1. 挙児希望の乳癌患者に対し、生殖医療医の介入は必要か？

ステートメント

挙児希望の乳癌患者に対しては、がん治療医より乳癌治療がもたらす妊娠・出産への影響についての話し合いがなされたうえで、妊孕性温存に関心を示す患者やあるいは意思を決められない場合は速やかに生殖医療を専門とする医師の介入が求められる。本邦においては、妊孕性温存療法ならびに温存後生殖補助療法を実施する際にがん治療医から生殖医療を専門とする医師への文書を用いた情報提供が必須とされており、密な連携が望ましい。

1. BQ の背景

若年乳癌患者にとって、治療後の妊娠・出産は重要な関心事である。挙児希望のある乳癌患者に対し、がん治療医は乳癌治療に伴う卵巣機能低下の可能性について、診断後早期から話し合うことが重要であるが、妊孕性温存療法の実施においては自施設内に生殖医療医が不在の場合もある。本 BQ では、妊孕性温存に関する専門家である生殖医療医の介入の必要性について概説する。

2. 解説

1) がん治療医と生殖医療医の介入の必要性

がん治療医は提供される乳癌療法が将来の妊娠・出産に影響を与える可能性がある場合、その治療の与える影響について国内外のガイドラインに基づき情報を提供することが推奨され、さらに妊孕性温存療法に関心を示す患者や、治療後の妊娠・出産について疑問を有している場合には、速やかに生殖医療医に紹介することが求められる^{1)~3)}。

患者は、乳癌の診断を受け止めながら短期間のうちに治療方針の決定を求められている状況にある。その時点で考えられる初期治療の全体像を患者と共有しながら、乳癌治療が治療後の妊娠・出産に与える影響について説明を行うことが望ましい。

がん治療医にとって優先されることは、個々の乳癌治療計画における薬物療法の意義を患者と共有したうえで、それに伴う生殖機能への影響に関する説明を行い、患者の関心に合わせて生殖医療に速やかに紹介することである。生殖医療医が介入することにより患者の治療計画を理解したうえで、現在の生殖機能の状態や治療による影響の予測、パートナーの有無等から、よりその患者にあった妊孕性温存療法の方法について情報提供されることが可能となる。診断に至る過程のなかでできるだけ早く生殖医療医に紹介することによって、妊孕性温存療法の期間を確保することと治療開始を遷延させないことが報告されている⁴⁾⁵⁾。

自施設内に生殖医療医が不在の場合には、がん治療医と生殖医療医が円滑に連携するために、地域における医療連携の構築が重要であり、本邦においては都道府県を単位としてがん・生殖医療連携ネットワークが整備されつつある。日本がん・生殖医療学会のホームページから情報を得ることができる。これらの話し合いは医師以外にもヘルスプロバイダーが早期から介入することにより、乳癌治療医の妊孕性に関する話し合いの障壁を下げ、タイムリーな妊孕性温存療法への受診率の向上や効率化に有効であったことが報告されている^{5)~7)}。

また、乳癌治療後に温存後生殖補助医療を実施する場合や内分泌療法を中断して妊娠を希望する症例などにおいては、乳癌治療医と生殖医療医が適応についても十分に情報共有していくことが望まれる。

2) 患者の満足度・QOL

適切な時期に個々の患者に沿った情報提供は、妊孕性に関する意思決定を促進する⁸⁾⁹⁾。さらに、患者が適切な知識をもつことが有意に意思決定の葛藤の軽減と関連することが認められている¹⁰⁾。その一方で、患者のニーズに合った情報提供や十分な選択肢が提供されない場合には、反対に葛藤を助長することが指摘されている¹¹⁾。

生殖年齢にある女性がん患者を対象とした後方視的研究からは、妊孕性に関する説明はがん治療医に加えて生殖医療のチームからも行われたほうが、がん治療医のみからと比較して治療後の regret score(いわゆる後悔)が低下していた⁹⁾。さらに、本研究ではがん治療医からの情報提供に加えて、生殖医療での専門的なカウンセリングを受けたほうが、その後の生活の満足度が有意に高いことを指摘しているが、長期的な QOL への影響については明らかな差は認められていない。

以上より、妊孕性温存療法の実施の有無にかかわらず、がん治療医のみよりも生殖医療医が介入し情報提供を行うことが、患者の満足度向上や意思決定を促進するために推奨される。

3. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer, ART(assisted reproductive technology), fertility preservation, counselling, reproductive specialist/endocrinologist

患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済：cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025;43(12):1488-515. [PMID: 40106739]
- 2) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020; 31(12): 1664-78. [PMID: 32976936]
- 3) 日本癌治療学会編. 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版. 金原出版, 2024.
- 4) Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4683-6. [PMID: 20876425]
- 5) Crown A, Muhsen S, Zabor EC, et al. Does Use of Neoadjuvant Chemotherapy Affect the Decision to Pursue Fertility Preservation Options in Young Women with Breast Cancer?. Ann Surg Oncol. 2020; 27(12): 4740-9. [PMID: 32767225]
- 6) Zwingerman R, Melenchuk K, McMahon E, et al. Expanding Urgent Oncofertility Services for Reproductive Age Women Remote from a Tertiary Level Fertility Centre by Use of Telemedicine and

- 1 an On-site Nurse Navigator. J Cancer Educ. 2020; 35(3): 515-21. [PMID: 30820926]
- 2 7) Naert M, Sorouri K, Lanes A, et al. Impact of a Nurse Navigator Program on Referral Rates and Use
3 of Fertility Preservation Among Female Cancer Patients: A 14-Year Retrospective Cohort Study.
4 Cancer Med. 2025; 14(3): e70529. [PMID: 39887838]
- 5 8) Garvelink MM, ter Kuile MM, Bakker RM, et al. Women's experiences with information provision and
6 deciding about fertility preservation in the Netherlands: 'satisfaction in general, but unmet needs'.
7 Health Expect. 2015; 18(5): 956-68. [PMID: 23647741]
- 8 9) Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation
9 improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012; 118(6): 1710-7. [PMID:
10 21887678]
- 11 10) Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making
12 preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility
13 decision aid collaborative group study. J Clin Oncol. 2011; 29(13): 1670-7. [PMID: 21444865]
- 14 11) Bastings L, Baysal Ö, Beerendonk CC, et al. Deciding about fertility preservation after specialist
15 counselling. Hum Reprod. 2014; 29(8): 1721-9. [PMID: 24916435]
- 16

BQ2. 挙児希望の乳癌患者に対し、胚(受精卵)または未受精卵の凍結保存を提案することは推奨されるか？

ステートメント

挙児希望の乳癌患者に対しては、胚（受精卵）凍結・未受精卵凍結保存を提案することを推奨する。胚凍結および未受精卵凍結の妊娠率・生児獲得率・乳癌に対する長期的な影響に関するエビデンスの不確実性を十分に説明したうえで、個々の患者の治療スケジュールや乳癌の状況を考慮して提案することを推奨する。

1. BQの背景

乳癌治療においては、術前・術後の化学療法による卵巢毒性や長期的内分泌療法を行うことに伴う高年化によって妊孕性の低下が懸念されることから妊孕性温存療法が適応となる。乳癌診療ガイドライン 2022 年版¹⁾においても患者の予後と生殖医療ならびに妊娠・出産が疾患に与える影響を十分に考慮し、乳癌治療後に妊娠・出産を経て児を養育することについて可能かどうかを検討したうえで生殖医療医にコンサルトすることが明記されている。挙児希望の乳癌患者に適応される妊孕性温存療法として胚（受精卵）凍結、卵子（未受精卵）凍結、卵巢凍結の選択肢がある。これらの妊孕性温存療法を選択する際、転移の有無、患者の年齢やパートナーの有無、乳癌治療がどれだけ急がれるのかという患者背景とその妊孕性温存療法による妊娠・出産の転帰やリスクが重要であると考えられる。本 BQ では、乳癌患者の妊孕性温存方法として標準的な胚凍結または未受精卵凍結についてその有用性とリスクについて解説する。

2. 解説

1) 妊娠率・生児獲得率

(1) 胚（受精卵）凍結保存

胚（受精卵）凍結はがん患者の妊孕性温存療法において、有効性・安全性が確立した技術であり、日本癌治療学会²⁾、米国臨床腫瘍学会(ASCO)³⁾や欧州臨床腫瘍学会(ESMO)⁴⁾、欧州ヒト生殖医学会(ESHRE)⁵⁾等のガイドラインにおいても推奨されている。本邦において、2014 年から 2020 年に行われた医学的適応による妊孕性温存療法の全国調査結果によると、凍結胚移植を実施した患者数は 417 人で 930 回の胚移植が行われ、妊娠数は 252（移植あたりの妊娠率：27.1%）、出産数は 156 であった。うち、乳癌患者は 324 人で採卵時年齢の中央値は 37 歳、707 回の胚移植が行われ、移植あたりの妊娠率は 28.0%、生児獲得率は 17.4%、1 人乳癌患者あたりの妊娠率は 60.9%、生児獲得率は 54.9%であったことが報告されている⁶⁾。Asim らによる POSITIVE 試験の中間結果においても、凍結胚移植の利用が妊娠率上昇の唯一の関連因子であり（OR 2.41, 95%CI: 1.75-4.95）挙児希望の乳癌患者にとって治療開始前に胚（受精卵）凍結することは治療後の妊娠率の向上に有用であることが指摘されている⁷⁾。凍結保存にあたっては、日本産科婦人科学会の見解に従い、非実施者夫婦の婚姻の継続期間であって、かつ卵子を採取した女性の生殖年齢を超えないことが求められている²⁾。

(2) 卵子（未受精卵）凍結保存

未受精卵の凍結保存についても、ガラス化凍結法により凍結融解した卵子の受精率は新鮮卵子と同

等であること、凍結融解した卵子を用いた ART で生まれた児に先天性異常などが増加しないことから、臨床研究の段階ではなく、有効性・安全性が確立した技術であると、日本癌治療学会²⁾、米国臨床腫瘍学会 (ASCO)³⁾や欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)⁴⁾、欧州ヒト生殖医学会 (ESHRE)⁵⁾等のガイドラインにおいても明記されている。

本邦における認定施設への調査結果では、凍結融解した卵子を用いて胚移植を行った 23 人の乳癌患者（採卵時年齢中央値 37 歳）において、移植あたりの妊娠率は 31.0%，生児獲得率は 16.7%，1 人乳癌患者あたりの妊娠率は 56.5%，生児獲得率は 30.4%と報告している⁸⁾。

2) 胚（受精卵）・未受精卵の凍結保存の安全性

(1) 手技による合併症

採卵においては、調節卵巣刺激を行うことが多く、腹腔内出血や卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome；OHSS）などの合併症には注意を払う必要がある。Muteshi⁹⁾らのコホート研究の結果からは乳癌患者における手技による合併症の発症率は 2.7%（72 人中 1 例の中等度の OHSS と 1 例の下肢痛）であった。

(2) 乳癌治療開始までの期間

妊孕性温存療法の有無による術前、もしくは術後化学療法開始までの期間を比較した後方視的コホート研究¹⁰⁾では、生殖医療機関に紹介された日から妊孕性温存療法終了までの期間は、術前化学療法群で平均 11.9±5.6 日、術後化学療法群で平均 23.5 日±11.5 日かかっていたが、術前もしくは術後化学療法開始までの期間には、いずれも妊孕性温存療法の有無による差がなかったことを報告している。Arreco ら¹¹⁾のメタアナリシスの結果では妊孕性温存療法を受けた群のほうが化学療法開始までの期間が 6 日長かった（RR6.34, 95%CI：0.11-12.57, $P=0.046$ ）が、臨床的意義は低いと結論づけている。

(3) 再発率（無病生存期間：DFS, 乳癌無発症期間：BCFI）・全生存期間（OS）

Letourneau¹²⁾らは、胚および未受精卵の凍結保存を行った乳癌患者 207 例と凍結保存をしていない 122 例の DFS は、観察期間は 43 カ月と限られているものの、それぞれ 93%，94%，HR 0.7（95%CI：0.3-1.7）と報告している。また、Arreco ら¹¹⁾のメタアナリシスからは妊孕性温存療法を行った群のほうは、未実施群と比較して再発リスク（RR 0.58, 95%CI：0.46-0.73），および死亡率（RR 0.54, 95%CI：0.38-0.76）が有意に低下し、無イベント生存期間に悪影響がない（HR 0.76, 96%CI：0.55-1.06）ことが報告されており、この傾向はホルモン受容体陽性乳癌患者（HR 0.36, 95%CI：0.20-0.65）や、術前化学療法前に調節卵巣刺激を施行した患者（RR 0.22, 95%CI：0.06-0.80）においても同様の結果であった。POSITIVE 試験の観察期間 3 年目の時点の結果⁷⁾では、診断時に胚・卵子凍結保存のために調節卵巣刺激を受けた 179 人の乳癌患者で乳癌無発症期間（BCFI）イベントの累積発生率は介入群 9.7%（95%CI：6.0-15.4），なし群 318 人の患者では 8.7%（95%CI：6.0-12.5）で差は認められなかった。これらの結果から、観察期間に差はあるものの、妊孕性温存療法による再発率や全生存期間の増悪はないと考えられる。

1 (4) 費用

2 費用対効果について評価することはできないが、認定された医療機関で年齢等の要件を満たしている
3 場合には、妊孕性温存療法および温存後生殖補助医療は、小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療
4 法研究促進事業¹³⁾による自治体から助成制度を受けることができる。

6 3. 参考資料

7 1) 参考文献

- 8 1) 日本乳癌学会編 薬物療法 総説 初期治療. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版治療編 金原出版,
9 2022.
- 10 2) 日本癌治療学会編 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12
11 月改訂 第 2 版 金原出版, 2024.
- 12 3) Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline
13 Update. J Clin Oncol. 2025;43(12):1488-1515. [PMID: 40106739]
- 14 4) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation
15 and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.
16 Ann Oncol. 2020; 31(12): 1664-78. [PMID: 32976936]
- 17 5) ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; RA Anderson, F Amant, D Braat , et al.
18 ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020(4): hoaa052, 1-17.
19 [PMID: 33225079]
- 20 6) Takae S, Harada M, Nakamura K, et al. Reproductive outcomes of embryo cryopreservation and
21 transfer at the start-up phase of fertility preservation in Japan. Reprod Med Biol. 2024;23(1):e12581.
22 [PMID: 38899000]
- 23 7) Azim HA Jr, Niman SM, Partridge AH, et al. Fertility Preservation and Assisted Reproduction in
24 Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. J Clin
25 Oncol. 2024;42(23):2822-2832. [PMID: 38810178]
- 26 8) Takae S, Harada M, Nakamura K, et al. Survey on the implementation status and reproductive
27 outcomes of oocyte and ovarian tissue cryopreservation in Japan: Historical comparison with
28 nationwide surveys. J Obstet Gynaecol Res. 2024;50(4):709-718. [PMID: 38263596]
- 29 9) Muteshi C, Child T, Ohuma E, et al. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed
30 with cancer having fertility preservation: comparison of random start and early follicular phase
31 stimulation-cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 230: 10-4. [PMID: 30227359]
- 32 10) D'Hondt C, Vanhoeij M, Van Moer E, Segers I, Fontaine C, Tournaye H, De Vos M. Fertility
33 preservation does not delay the initiation of chemotherapy in breast cancer patients treated with
34 adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2020;184(2):433-444. 32794060
- 35 11) Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after
36 anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum
37 Reprod. 2022;37(5):954-968. [PMID: 35220429]
- 38 12) Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears

- 1 unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation
2 consultation. Cancer. 2020; 126(3): 487-95. [PMID: 31639215]
3 13) 厚生労働省. 小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業
4 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.ht](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html)
5 [ml](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html)
6

CQ1. 挙児希望の乳癌患者に対し、卵巣組織凍結は推奨されるか？

推奨

挙児希望の乳癌患者に対して卵巣凍結を行うことを、条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：非常に弱い，合意率：100%（13/13）】

推奨の解説：乳癌患者における卵巣凍結および再移植後の妊娠・出生率，さらに再移植時の腫瘍細胞再移入リスクに関するエビデンスは，現時点では十分とはいえない。加えて，卵巣凍結は保険適用外であり，費用が高額であるうえ，国内で実施可能な施設も限られているのが現状である。

そのため，乳癌患者に対して卵巣凍結は「選択肢の一つ」として提示すべきであるが，現時点では胚凍結や卵子凍結が推奨される。しかし，胚・卵子凍結の実施が困難である場合や，治療開始を急ぐ必要がある場合には，卵巣凍結に伴う利益・不利益を十分に説明したうえで，選択肢として提示することが適切である。

1. CQの背景

挙児希望を有する乳癌患者における妊孕性温存療法としては胚凍結，卵子凍結，卵巣凍結が選択肢となる。具体的な方法の選択は，年齢，パートナーの有無，ならびに乳癌治療の開始時期の緊急性などを考慮して判断する。

化学療法開始前に卵巣凍結を速やかに実施することは，胚凍結・卵子凍結と比較して，乳癌治療の遅れを最小限にとどめつつ，より多くの卵子を保存できる可能性がある。一方で，移植による腫瘍細胞再移入のリスクなどの課題も指摘されている。

本項では，挙児希望を有する乳癌患者に対する卵巣凍結の適応および推奨について示す。

2. アウトカムの設定

本CQでは，乳癌治療前に卵巣凍結を実施した群と実施しなかった群の2群間において，「再発率（無病生存率）」，「生存期間」，「治療開始までの期間」，「手技に伴う合併症」，「妊娠率」，「出生率」および「費用」を評価した。

3. 採用論文

本CQにおいては，ランダム化比較試験（RCT）および非ランダム化試験（非ランダム化比較試験，分割時系列解析，前後比較研究）は存在しなかった。採用した文献は，後方視的コホート研究5件，記述的研究2件，システマティックレビュー/メタアナリシス2件，理論モデル研究1件であった。

これらの文献を基にアウトカム別に評価したところ，「再発率（無病生存率）」は0件，「生存期間」は0件，「治療開始までの期間」は1件，「手技に伴う合併症」は2件，「出生率」は6件，「妊娠率」は6件，そして「費用」は1件が該当した。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 再発率（無病生存率）

該当論文がないためエビデンスの確実性は No included studies とした。

2) 生存率

該当論文がないためエビデンスの確実性は No included studies とした。

3) 治療開始までの期間

本 CQ に該当した文献は、後方視的コホート研究 1 件のみであった¹⁾。本研究はシングルアームで対照群を欠き、さらに卵巣凍結以外の妊孕性温存療法も含まれているため、本 CQ の設定との適合性は低く、バイアスリスクが大きいと判断した。報告では、卵巣凍結保存からがん治療開始までの期間の中央値は 7 日であった。胚・卵子凍結保存と比較すると、卵巣凍結はがん治療開始までの期間を短縮できる可能性がある。研究数が 1 つ、かつ後方視的コホート研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

4) 手技に伴う合併症

本 CQ に該当した文献は、後方視的コホート研究 2 件であった²⁾³⁾。いずれの研究においても、卵巣摘出に関連する合併症の頻度は非常に低いことが報告されていた。また、システマティックレビューにおいても、手技に伴う重大な合併症は認められなかった⁴⁾。一方で、卵巣摘出術を施行する際には、乳癌の進行により全身状態が不良である場合、重篤な合併症が生じる可能性があることを考慮する必要がある。研究数が少なく、すべてが後方視的コホート研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

5) 妊娠率

本 CQ に該当した文献は、後方視的コホート研究 3 件³⁾⁵⁾⁶⁾および記述的研究 2 件²⁾⁸⁾であった。卵巣移植を受けた患者の妊娠率は 32.7～41.6%と報告されており、システマティックレビューにおいても同様の結果が示されている⁴⁾⁹⁾。一方で、多くの研究では対象に乳癌患者のみならず他の悪性疾患患者も含まれていたこと、さらにすべての研究がシングルアームで対照群を欠いていることから、結果の解釈には注意が必要である。また、卵巣移植を受けた患者が必ずしも挙児希望であるとは限らない研究も含まれており、この点も妊娠率のばらつきの一因となった可能性がある。以上を踏まえ、研究背景の多様性に留意し、妊娠率は慎重に解釈する必要がある。研究数が少なく、すべてが後方視的コホート研究、または記述研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

6) 出生率

本 CQ に該当した文献は、後方視的コホート研究 4 件^{3)5)～7)}、記述的研究 2 件であった²⁾⁸⁾。卵巣移植を受けた患者の出生率は 11.0～26.5%と報告されている。システマティックレビューの結果も同様であった⁹⁾、妊娠率と同様に、対象疾患の多様性や挙児希望の有無といったバイアスの影響を受けている可能性が高く、研究背景も一様ではない。したがって、出生率についても慎重な解釈が必要である。研究数が少なく、すべてが後方視的コホート研究、または記述研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱

とした。

7) 費用

本 CQ に該当した文献は、理論モデル研究 1 件であった¹⁰⁾。本研究では、卵巣凍結の費用効果は利用率に大きく左右され、適切な患者選択と移植完遂率の向上が費用対効果改善の鍵となることが報告された。本研究は理論モデルによる経済評価であり、小規模研究に依存したパラメータや多数の仮定を含むため、バイアスリスクと非一貫性のリスクが高いと判断し、**エビデンスの確実性は非常に弱**とした。

5. システマティックレビューのまとめ

卵巣凍結に関するエビデンスは概して限られており、多くのアウトカムでのエビデンスの確実性は低く、現時点で慎重な解釈が必要である。再発率や生存率に関しては該当する文献がなく、エビデンスは存在しない。治療開始までの期間は、卵巣組織凍結から癌治療開始までの中央値は 7 日で、胚・卵子凍結に比べ治療開始を遅らせにくい可能性がある。手技に伴う合併症の頻度は非常に低く、重大な合併症もほとんど報告されていないが、全身状態が不良な場合には注意を要する。妊娠率は卵巣移植後で概ね 30~40% 程度、出生率は 10~25% 程度と報告されているが、対象の多様性や挙児希望の有無などにより結果の解釈には慎重さが求められる。費用対効果は、利用率や患者選択、移植完遂率に依存する。

益：卵巣凍結は、胚・卵子凍結と比較して、より早期に治療を開始することが可能である。

害：手術手技に伴う重大な合併症の頻度は低いものの、手術侵襲を伴うため、全身状態が不良な場合には、手術の実施が生命予後に影響を及ぼす可能性がある。

6. 推奨決定会議の結果

推奨草案に関してはガイドライン作成委員 13 人と統括委員が参加し議論を行った。その構成は乳癌治療医 5 人・産婦人科医 4 人・がん看護師 1 人・公衆衛生専門医 1 人・乳癌経験者 2 人であった。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、13 人中 13 人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

問題についての優先事項（おそらく、はい）：若年乳癌患者の長期予後が改善するにつれ、妊孕性温存の重要性は一層高まっており、患者の生活の質や意思決定に直接関わる。特に治療開始前に妊孕性に関する選択肢を提示することは、臨床上必須である。妊孕性温存の方法としては、胚凍結、卵子凍結、卵巣凍結があり、患者の状況に応じて優先される方法は異なる。

望ましい効果（中）：将来的な自然妊娠や、胚移植による生児獲得を可能とする。また乳癌以外の患者を含め、卵巣移植後の妊娠・生児獲得の報告もある。

胚・卵子凍結は、排卵誘発および採卵が必要であり、そのために短期間ながら乳癌治療の開始を遅らせる必要がある。また、実施可能な回数に限りがあり、保存できる胚・卵子の数も制限される。一方、卵巣凍結は排卵誘発を必要とせず速やかに実施でき、配偶者の有無に左右されず、かつ保存できる卵子数が多いという利点がある。月経発来前の患者にとっては現時点で唯一の妊孕性温存法であるが、そもそも月経発来前の乳癌患者は基本的に存在しない。

望ましくない効果（小さい）：卵巣凍結のデメリットとして手術侵襲が挙げられるが、卵巣摘出は比較的容易な手技であり、身体的侵襲は小さいと考えられる。しかし、乳癌が進行し全身状態が不良な場合には、重篤な合併症のリスクがある点には注意が必要である。また、再移植時に腫瘍細胞が再移入される可能性について理論的な懸念はあるものの、再発の増加を示す直接的なエビデンスは現在のところない。ただし、卵巣凍結は歴史が浅く、今後さらなる検証が必要な技術であることは留意すべきである。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

倫理的にランダム化比較試験の実施が困難な CQ であるため、根拠となる文献はすべて後方視的コホート研究および記述的研究であった。また、乳癌のみを対象とすると症例数が少ないことから、非乳癌患者を含む研究も採用した。さらに、選択バイアスが存在する可能性もあるため、エビデンスの確実性は「弱」とした。

3) 患者の価値観や意向はどうか

挙児希望のある若年患者の多くは将来の妊娠の可能性を非常に重視している。一方で、再移植時の腫瘍細胞再導入、費用などを重視する患者も存在する。そのため、重要な不確実性またはばらつきありと判断した。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

卵巣凍結は身体的侵襲が小さい手技であり、重篤な合併症が生じることは極めて稀である。また、報告数は十分とはいえないものの、再移植時に腫瘍細胞が再移入されることで乳癌の再発率が高まるという直接的なエビデンスは現時点で認められていない。これらのリスクは、妊娠・生児獲得という利益と比較すると相対的に小さいと考えられ、比較対象はおそらく優位と判断した。

5) コスト資源のバランスはどうか

卵巣凍結は保険適用外であり、採取・凍結保存・再移植までの累積費用は高額である。理論モデル研究では、費用対効果は患者年齢、適応の選択、移植完遂率、妊娠確率に大きく依存することが示されている。国内では、実施できる医療機関が限られているため、地域間格差も問題点として残されている。

6) 推奨のグレーディング

以上より、「CQ1 挙児希望の乳癌患者に対し卵巣凍結は推奨されるか？」について討議し推奨草案は以下とした。

推奨草案：挙児希望の乳癌患者に対して卵巣凍結を行うことを、条件付きで推奨する。

13/13 人（100%）で「当該介入の条件付き推奨」を支持し、採用が決定した。

卵巣凍結、卵巣移植後の再発率（無病生存率）および生存率に関しては該当研究が存在せず、治療開始までの期間や手技の安全性、妊娠率・出生率などの主要アウトカムについても、利用可能なエビデンスはすべて後方視的コホート研究や記述研究であり、エビデンスの確実性は非常に低いと判断された。

治療開始までの期間については、卵巣凍結は胚・卵子凍結と比較して短期間で実施可能であり、治療の遅れを最小限にとどめられる。また、手技に伴う重篤な合併症は極めて稀である。一方、腫瘍細胞の再移

入による再発リスクについて理論的懸念はあるものの、現時点で再発率の増加を支持する直接的なエビデンスはない。

妊娠率および出生率は一定の成功例が報告されているものの、研究は疾患背景が多様で対照群を欠くため、解釈には慎重を要する。また、卵巣凍結は保険適用外で費用が高額であり、国内で実施可能な施設が限られている点も考慮が必要である。

パネル討議では、若年乳癌患者における妊孕性温存の重要性は高く、特に治療開始前の意思決定において卵巣凍結を含む複数の選択肢を提示することが不可欠であるとの認識が共有された。胚・卵子凍結は妊孕性温存法として確立しており第一選択となるが、卵巣刺激が行えない場合や治療開始が急がれる場合には卵巣凍結が有用な選択肢となる。

以上のエビデンスの限界と臨床的必要性、患者の価値観の多様性、利益と不利益のバランスを踏まえ、上記の結論に至った。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO の 2025 年改定ガイドラインでは、卵巣凍結を「確立された」妊孕性温存方法と明示しており、従来の「研究段階」という表現から変更されている¹¹⁾。特に、乳癌の治療開始まで時間がない場合、卵巣刺激が行えない場合、または未成熟卵巣の場合に、卵巣凍結は有用であると示している¹¹⁾。

一方、ESHRE は、胚・卵子凍結が困難な状況（時間的制約や卵巣刺激が不可能な場合など）に対して、卵巣凍結を提供すべき選択肢として位置づけている¹²⁾。ただし、特に高年齢（例：36 歳以上）や卵巣予備能が低い患者では、利益とリスクのバランスを慎重に評価する必要があると示している¹²⁾。

日本癌治療学会の「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」では、乳癌治療開始までに時間的余裕がない場合や、採卵のための卵巣刺激を希望しない場合などに限り、卵巣凍結を提案することを「条件付きの推奨」として示している¹³⁾。

8. 今後のモニタリング

卵巣凍結は、歴史の浅い妊孕性温存法である。そのため、腫瘍細胞の再移入や手術合併症といった安全性、ならびに妊娠率・出生率などの有効性については、国内レジストリによって継続的に検証していく必要がある。また、地域間格差についても、定期的なレビューを行い、改善に向けた取り組みを継続していくことが求められる。

9. 外部評価結果の反映

（外部評価後、修正点があれば追記）

10. 参考資料

1) 参考文献

- 1) D'Hondt C, Vanhoeij M, Van Moer E, Segers I, Fontaine C, Tournaye H, De Vos M. Fertility preservation does not delay the initiation of chemotherapy in breast cancer patients treated with adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2020;184(2):433-444.
- 2) Takae S, Harada M, Nakamura K, Furuyama S, Ono M, Osuga Y, Suzuki N. Survey on the

- 1 implementation status and reproductive outcomes of oocyte and ovarian tissue cryopreservation in
2 Japan: Historical comparison with nationwide surveys. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024 Apr;50(4):709-
3 718. Dueholm Hjorth IM, Kristensen SG, Dueholm M, Humaidan P. Reproductive outcomes after
4 in vitro fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian
5 tissue. *Fertil Steril.* 2020;114(2):379-387.
- 6 3) Dueholm Hjorth IM, Kristensen SG, Dueholm M, Humaidan P. Reproductive outcomes after in vitro
7 fertilization treatment in a cohort of Danish women transplanted with cryopreserved ovarian tissue.
8 *Fertil Steril.* 2020 ;114(2):379-387.
- 9 4) Khattak H, Malhas R, Craciunas L, Afifi Y, Amorim CA, Fishel S, Silber S, Gook D, Demeestere I,
10 Bystrova O, Lisyanskaya A, Manikhas G, Lotz L, Dittrich R, Colmorn LB, Macklon KT, Hjorth IMD,
11 Kristensen SG, Gallos I, Coomarasamy A. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for
12 preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-
13 analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(3):400-416.
- 14 5) Lotz L, Bender-Liebenthron J, Dittrich R, Häberle L, Beckmann MW, Germeyer A, Korell M, Sängner
15 N, Kruessel JS, von Wolff M; FertiPROTEKT (Transplantation group). Determinants of
16 transplantation success with cryopreserved ovarian tissue: data from 196 women of the FertiPROTEKT
17 network. *Hum Reprod.* 2022;37(12):2787-2796.
- 18 6) Duffin K, Howie R, Kelsey TW, Wallace HB, Anderson RA. Long-term follow-up to assess criteria for
19 ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum*
20 *Reprod.* 2023;38(6):1076-1085.
- 21 7) Lantsberg D, Farhi A, Zaslavsky-Paltiel I, Silverman BG, Lerner-Geva L, Orvieto R. Deliveries
22 following fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation without autotransplantation-what
23 should be expected? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(2):335-340.
- 24 8) Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka M, Hohl
25 MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M,
26 von Wolff M, Dittrich R; FertiPROTEKT network. Ninety-five orthotopic transplantations in 74
27 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity,
28 pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod.* 2016;31(9):2031-41.
- 29 9) Xu Z, Ibrahim S, Burdett S, Rydzewska L, Al Wattar BH, Davies MC. Long term pregnancy outcomes
30 of women with cancer following fertility preservation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J*
31 *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;281:41-48.
- 32 10) Raimondo D, Giaquinto I, Maletta M, Vicenti R, Iodice R, Arena A, Del Forno S, Raffone A, Lenzi
33 J, Casadio P, Seracchioli R. Cost-effectiveness analysis of ovarian tissue cryopreservation and
34 transplantation for preservation of fertility in post-pubertal oncological women submitted to high-risk
35 gonadotoxic chemotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(1):116-121.
- 36 11) Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, Reinecke J, Smith JF, Tesch
37 M, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline
38 Update. *J Clin Oncol.* 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782. Epub 2025 Mar

19. Erratum in: J Clin Oncol. 2025;43(15):1847.

12) ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020;2020(4):hoaa052.

13) 日本癌治療学会. 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン改訂第 2 版. 金原出版. 2024 年. PP175-181.

2) SR 資料

(掲載準備中)

CQ2. 挙児希望の乳癌患者の採卵に際し、調節卵巣刺激を行うことは推奨されるか？

推奨

挙児希望の乳癌患者の採卵に際し、調節卵巣刺激（COS）を条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：弱（C），合意率：100%（12/12）】

推奨の解説：COS は治療前の限られた期間に将来の生殖資源を確保し得る実行可能な選択肢である。採卵数は一貫して増加する一方、妊娠率・生児獲得率の優越性は未確定であり、腫瘍学的安全性も観察研究に基づく。レトロゾール併用、GnRH アゴニストトリガー、ランダムスタート法を基本とし、費用・通院負担・E2 上昇への不安を含めた協働意思決定（SDM）のもと、認定・経験のある施設での実施を条件付きで推奨する。

1. CQの背景

乳癌診断から治療開始までの短い期間に将来の妊娠の可能性を保持することは、多くの患者にとって重要な関心事である。生殖医療では採卵数の確保を目的としてCOSが広く用いられるが、ホルモン受容体陽性乳癌におけるエストロゲン上昇への懸念から、低エストロゲン化を志向したプロトコールが工夫されてきた。本CQは、自然周期回収や他の温存法との比較可能性を踏まえ、COSの有効性と安全性を検討する。

2. アウトカムの設定

主要アウトカムは、回収卵子数（特に成熟卵子：MII）、凍結胚数、妊娠および生児獲得とした。腫瘍学的アウトカムとしてはDFSとOS、再発率を評価対象とした。安全性と運用に関連する指標として、エストラジオール（E2）上昇、OHSS、処置関連合併症、治療開始遅延、受療負担と費用を扱った。

3. 採用論文

採用文献は主としてコホート研究から構成され、症例対照研究と横断研究が少数加わった。直接比較試験が乏しく定量統合には限界があるため、定性的システマティックレビューとして統合した。研究間のヘテロジェネイティを考慮し、各アウトカムの方向性と一貫性を重視して評価した。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 採卵数

アロマターゼ阻害薬併用の調節卵巣刺激（AI-COS）は、自然周期に比べて回収卵子数が一貫して多いことが複数の観察研究で示されている。AI以外のCOSレジメンと比較しても、採卵数で明確な不利は示されていない。臨床実装の観点では、ランダムスタート法により周期待機なく刺激開始でき、症例選択下でDuoStimにより短期間に回収機会を拡張し得る。

→ エビデンスの確実性：相対的に高い

2) 妊娠率

AI-COS で回収・移植した症例の妊娠率は標準的刺激法と概ね同程度とする報告がある一方、直接比較は限られ、交絡や選択バイアスの影響が残る。自然周期の移植あたり妊娠率と比べても遜色ない可能性は示唆されるが、推定の不確実性は大きい。

→ エビデンスの確実性：極めて低い

3) 生児獲得率

AI-COS と標準刺激で生児獲得率に明確な差は示されていないとする観察研究があるが、症例数は限られ推定誤差が大きい。自然周期との比較では同等範囲に位置づく可能性が示唆されるものの、直接比較不足のため結論は留保される。

→ エビデンスの確実性：低い

4) エストロゲン値の上昇

AI-COS は非 AI 刺激に比べ E2 ピークを一貫して低く抑制することが複数研究で示されている。ただし自然周期より E2 は上昇する点は共通である。2025 年時点では GnRH アゴニストトリガーの標準使用により、OHSS 低減と E2 動態の管理が進展している。

→ エビデンスの確実性：相対的に高い

5) 無再発率 (DFS) /生存率 (OS)

介入比較として一次アウトカムに組み入れられる確実なデータは限定的で、悪化を示す一貫した証拠はない一方、明確な有益性を結論づける確証も不足している。

→ エビデンスの確実性：低～不明

5. システマティックレビューのまとめ

本 CQ のシステマティックレビューは、観察研究（コホート主体）を中心に、症例対照・横断研究を少数含むエビデンスを定性的に統合した。

益 (ベネフィット)：調節卵巣刺激 (COS) により採卵数は自然周期より一貫して増加した。妊娠率・生児獲得率は自然周期と同等範囲に位置づく可能性が示唆されるが、直接比較の不足と交絡の残余により確実性は低い。2025 年の運用上はランダムスタート法や症例選択下の二相刺激により、短期間での到達性が向上している。

害 (リスク)・安全性：E2 は自然周期より上昇するが、AI 併用でピークを一貫して低減できる。DFS/OS の悪化を示す一貫した証拠は現状認められていない一方、明確な再発低減効果を結論づけるほどの確証も不足している。GnRH アゴニストトリガーの普及などにより OHSS 予防と E2 管理は進展している。

総合判断：採卵数増加という望ましい効果は確実性が相対的に高く、妊娠・生児など最終アウトカムは不確実性が残る。低 E2 戦略 (AI 併用+アンタゴニスト法+アゴニストトリガー) と多職種連携のもと、ランダムスタート法等を活用して治療開始遅延を最小化する枠組みでの実施が妥当である。エビデンス全体の確実性は総合して C (低) に相当し、条件付き推奨に整合する。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人、産婦人科医 3 人、看護師 1 人・倫理 1 人・患者 2 人の合計 12 人（+事前 1 人）と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、13 人中 12 人が議論および投票を行った。

EtD の各基準において、本問題は優先度が高いこと、望ましい効果は中等度であること、望ましくない効果は小さい範囲に管理可能であることが確認された。エビデンスの確実性は総合して C（低）に集約され、患者の価値観のばらつきや費用・アクセスの差を考慮して、条件付きの推奨とする方針で一致した。最終投票は 12/12 人が賛成し、合意率は 100%であった。

アウトカムの解釈について

本 CQ で取り扱う、乳癌患者の採卵時に調節卵巣刺激を用いることの妥当性に関する問題は、優先される事項であるとの意見で一致した。望ましい効果として「採卵数」「妊娠率」「生児獲得率」を挙げたが、より患者にとって重要なアウトカムは「妊娠率」「生児獲得率」であると考えた。一方で、実際の妊娠・出産に至るためには、十分量の凍結胚または凍結未受精卵の確保が前提となるため、「採卵数」も直接的ではないが重要なアウトカムと整理した。システマティックレビューでは、調節卵巣刺激を用いることでより多くの採卵が可能であることは確実と判断された。他方、「妊娠率」「生児獲得率」についてはデータが限られており、自然周期採卵と比べて明確な優越性を示す証拠は不足しているとの認識で一致した。なお、2025 年度は低エストロゲン化プロトコール（レトロゾール併用、GnRH アゴニストトリガー）およびランダムスタート法の普及により、到達性と安全性に配慮した実装が可能となっている点が確認された。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体では、採卵数の増加およびエストロゲン値の上昇という生理学的所見についてはエビデンスの確実性が相対的に高く、一方で「妊娠率」「生児獲得率」については観察研究中心・直接比較不足・交絡の残余などにより不確実性が残るとの議論が行われた。採卵数・E2 の確実性を重視する立場と、最終アウトカム（妊娠・生児）の不確実性を重視する立場の双方が提示されたが、総合として C（低）に集約することが適切と判断された。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する直接的研究は抽出されなかった。4 つのアウトカム（採卵数・妊娠率・生児獲得率・エストロゲン値の上昇）について、何をより重視するかは個々の患者で差が生じ得る一方、多くの患者にとって採卵数・妊娠・生児は一貫して重要視されるとの意見が示された。費用負担、通院回数、治療開始遅延の許容度、エストロゲン上昇への不安などに個人差があることを踏まえ、協働意思決定（SDM）の枠組みで適用することが妥当と整理した。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

望ましい効果については、採卵数増加が確実である一方、「妊娠率」「生児獲得率」は方法として遜色ないことが示唆されるにとどまり、見解は「大きい」「さまざま」「分からない」に分かれた。望ましくない効果については、エストロゲン値の上昇が避けられないものの、レトロゾール併用によりピークを低減し得ること、ランダムスタート法により治療開始遅延を最小化できることから、総合としておそらく介入が優位と判断された。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する直接的研究は抽出されなかった。生殖医療の多くが自費であり、調節卵巣刺激を用いた採卵には相当の自己負担が生じる一方、抗がん治療後の家族形成の機会を保持する意義は高いとの意見が示された。容認性については、低エストロゲン化プロトコルの併用により心理的懸念へ配慮可能であり、利害関係者にとって概ね妥当と判断された。実行可能性については、標準化されたプロトコールと多職種連携、迅速な紹介・導線整備を前提に、認定・経験を有する医療機関での実施は可能と結論づけられた。費用・アクセス・地域格差については適切な情報提供と体制整備が必要である。

6) 推奨のグレーディング

以上を踏まえ、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案： 挙児希望の乳癌患者に対して調節卵巣刺激を用いることで、より多くの採卵が可能となるが、「妊娠率」「生児獲得率」に関するエビデンスは十分とはいえず、エストロゲン上昇の腫瘍学的影響にも不確実性が残る。したがって、低エストロゲン化プロトコル(レトロゾール併用、GnRH アゴニストトリガー) およびランダムスタート法を前提とし、患者と十分に話し合ったうえで実施することを条件付きで推奨する。最終投票では 13/13 人が推奨草案を支持し、合意率は 100%であった。推奨の根拠としては、採卵数増加の確実性と安全面の標準化可能性が挙げられ、他方で「妊娠率」「生児獲得率」の不確実性やエストロゲン上昇の生物学的懸念に鑑み、強い推奨ではなく条件付きの推奨とした。今後は、DFS/OS を含む腫瘍学的長期転帰の追跡、OHSS 等の安全指標、治療開始遅延の中央値、地域・年齢層ごとのアクセス格差などの継続的な監視とエビデンス創出が必要である。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO (2025 年改訂) では、がん患者の妊孕性温存は診断早期から系統的に提示すべきとされ、胚・卵子・卵巣組織凍結や卵巣移動を推奨する。体外成熟 (IVM) は“emerging option”と位置づけられた。乳癌患者の採卵ではアロマターゼ阻害薬 (AI) やタモキシフェンの併用により刺激中のエストロゲン曝露を低減する実務が整理されており、現時点で COS が再発リスクを上昇させる確証は示されていない (観察研究中心)。

ESMO (2024 年) は、思春期以降のがん患者に対する妊孕性温存の体系的実施を推奨し、乳癌領域でも治療前の選択肢提示と迅速導線を求める。早期乳癌の診療指針では治療後の妊娠は概ね安全と整理され、COS の安全性は HR 陽性例を含め観察研究の範囲で容認されている。

ESHRE (最新版ガイダンス) は、GnRH アンタゴニスト法を基本とし、GnRH アゴニストトリガーで

OHSS 予防を強く推奨する。さらに DuoStim (二相刺激) は緊急の妊孕性温存では考慮可としつつ, poor responder では研究目的に限ると位置づける。がん患者の刺激設計では AI 併用+アンタゴニスト法+アゴニストトリガーを基本とし, 症例により DuoStim の適用を検討する。

FertiPROTEKT (欧州ネットワーク勧告) は, 乳癌患者の採卵で AI 併用を基本にエストロゲン曝露の抑制を重視し, 個別リスク評価と十分な説明 (SDM), および経験・体制の整った施設での実施を推奨する。

国内では, 日本癌治療学会「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版」が「挙児希望の乳がん患者に対して, 調節卵巣刺激時のアロマターゼ阻害薬併用は推奨されるか?」(CQ5) を採用し, 条件付き推奨 (合意率 100%), エビデンス確実性 D (非常に弱い) と結論している。エストロゲン上昇の抑制という生物学的妥当性は支持される一方, 妊娠・生児など最終アウトカムの確実性は低いと整理され, SDM のもとでの AI 併用 COS を推奨する。

総じて, 主要国際 GL と国内 GL はいずれも AI 併用・アンタゴニスト法・アゴニストトリガーを基盤とする低エストロゲン/低 OHSS 戦略で概ね整合し, 再発リスク増大の一貫した証拠はない一方, 再発低減効果の確証は限定的という中立的整理で一致する。

8. 今後のモニタリング

導入後は, 治療開始遅延 (中央値), 採卵・凍結成績, OHSS 等の安全指標を継続的に把握し, 腫瘍学的転帰については刺激・採卵・治療再開の時点定義を統一したうえで DFS および OS を追跡する。これらのモニタリングにより, 運用の質を担保しつつ個別化を維持する。

9. 外部評価結果の反映

外部評価において指摘された, エビデンス確実性の限界と他ガイドラインとの整合性に関する点を踏まえ, 本推奨では低エストロゲン化戦略とランダムスタート法の位置づけ, および協働意思決定 (SDM) の重要性を明記した。

10. 参考資料

1) キーワード

英語: breast cancer, fertility preservation, ovarian stimulation, letrozole, aromatase inhibitor, IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer)

患者の希望: QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済: cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015.
- 2) Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2016.

- 1 3) Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of
2 ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with
3 letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for
4 elective cryopreservation of oocytes. *Gynecol Endocrinol*. 2016.
- 5 4) Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Portela R, et al. Specific protocols of controlled
6 ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Curr Oncol*. 2018.
- 7 5) Goldrat O, Van Den Steen G, Gonzalez-Merino E, Dechène J, Gervy C, Delbaere A, et al. Letrozole-
8 associated controlled ovarian hyperstimulation in breast cancer patients versus conventional
9 controlled ovarian hyperstimulation in infertile patients: assessment of oocyte quality related
10 biomarkers. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019.
- 11 6) Munoz E, Domingo J, De Castro G, Lorenzo I, Garcia-Velasco JA, Bellver J, et al. Ovarian stimulation
12 for oocyte vitrification does not modify disease-free survival and overall survival rates in patients with
13 early breast cancer. *nan*. 2019.
- 14 7) Nakasuji T, Kawai K, Ishikawa T, Teraoka K, Takeuchi S, Miyagawa T, et al. Random-start ovarian
15 stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast cancer.
16 *Reprod Med Biol*. 2019.
- 17 8) Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of
18 controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation
19 in young women with breast cancer-a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum*
20 *Reprod*. 2020.
- 21 9) Vriens I, Welle-Butalid E, Boer M, Die-Smulders C, Derhaag J, Geurs S, et al. Preserving fertility in
22 young women undergoing chemotherapy for early breast cancer; the Maastricht experience. *Breast*
23 *Cancer Res Treat*. 2020.
- 24 10) Fredriksson A, Rosenberg E, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. Gonadotrophin stimulation and risk of
25 relapse in breast cancer. *Hum Reprod Open*. 2021.
- 26 11) Greer A, Lanes A, Poorvu P, Kennedy P, Thomas A, Partridge A, et al. The impact of fertility
27 preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 2021.
- 28 12) Marklund A, Lundberg F, Eloranta S, Hedayati E, Pettersson K, Rodriguez-Wallberg. Reproductive
29 Outcomes After Breast Cancer in Women With vs Without Fertility Preservation. *JAMA Oncol*. 2021.
- 30 13) Moravek M, Confino R, Lawson A, Smith K, Kazer R, Klock S, et al. Predictors and outcomes in breast
31 cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Breast Cancer Res Treat*. 2021.
- 32 14) Goldrat O, De Cooman M, Mailliez A, Delbaere A, D'Orazio E, Demeestere I, et al. Efficacy and safety
33 of controlled ovarian hyperstimulation with or without letrozole for fertility preservation in breast
34 cancer patients: A multicenter retrospective study. *Eur J Cancer*. 2022.
- 35 15) Azim HA Jr, Niman SM, Partridge AH, Demeestere I, Ruggeri M, Colleoni M, et al. Fertility
36 Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant
37 Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. *J Clin Oncol*. 2024.
- 38 16) Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, et al. Fertility Preservation in

- 1 People With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(12):1488-515.
- 2 17) Committee EG, Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, et al. Fertility
- 3 preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice
- 4 Guidelines^{†}. Annals of Oncology. 2020;31(12):1664-78.
- 5 18) 18.. Stimulation TEGGoO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE
- 6 guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Human Reproduction Open. 2020;2020(2).
- 7 19) National Center for C, Integrative H. Homeopathy. 2024.
- 8 20) 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン作成委員会. 乳腺 CQ5. 小児・
- 9 AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 第2版 ed. 東京: 金原出版; 2024. p.
- 10 188-93.

12 3) SR 資料

13 (掲載準備中)

CQ3. 挙児希望の乳癌患者に対し、ランダムスタート法での排卵誘発は推奨されるか？

推奨

挙児希望の乳癌患者に対しランダムスタート法での排卵誘発を限定的に推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：中（B），合意率：90%（9/10）】

推奨の解説：化学療法開始前の限られた期間内に妊孕性温存を必要とする乳癌患者においては，時間的制約を考慮し，ランダムスタート法による調節卵巣刺激による採卵を条件付きで提示する。一方で，月経周期初期に来院し，従来法であっても治療開始を遅延させることなく進行可能な症例や，卵巣腫大や穿刺困難が予想される症例では，従来法も選択肢となる。本推奨は，ランダムスタート法がもたらす時間的利益の大きさに加え，安全性が従来法と同等である点を重視したものである。

1. CQの背景

化学療法開始の遅延は腫瘍学的予後に影響し得るため，短期間で妊孕性温存を完了できる手法の選択は臨床上の優先課題である。受診時期が月経周期に依存しないため，近年ランダムスタート法（月経周期非依存の調節卵巣刺激）が普及しており，遅延リスクを軽減することが可能となってきた。以前は次の月経周期を待って調節卵巣刺激を開始する必要性があり，早期の妊孕性温存を必要とする乳癌患者において，卵巣組織凍結という選択をせざるを得なかったが，ランダムスタート法が普及して乳癌患者に対する卵巣組織凍結の選択は減少している。ランダムスタート法は実臨床で広く用いられつつあり，ガイドラインとして方針の明確化が求められている。

2. アウトカムの設定

本 CQ ではランダムスタート法での排卵誘発群と従来の卵胞期開始または他プロトコル群の 2 群間で，「採卵数」「成熟卵子数」「受精率」「手技完了までの期間」「妊娠率」「生児獲得率」「合併症」「費用」「再発率」「生存期間」を評価した。

3. 採用論文

文献スクリーニングの結果 177 編のうち，コホート研究 5 編^{1)~5)}，meta analysis 1 編⁶⁾を選択した。また，前回のガイドライン作成時に採用された 11 編^{7)~17)}を加えた 17 編について，「採卵数」「成熟卵子数」「受精率」「手技完了までの期間」「妊娠率」「生児獲得率」「合併症」「費用」「再発率」「生存期間」に関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 採卵数

13 編のコホート研究，1 編のメタアナリシスを対象に検討した。従来の排卵誘発とランダムスタート法での排卵誘発において，3 編のコホート研究において黄体期採卵が従来の排卵誘発と比較して有意に採卵数が多い結果であったが，その他の研究およびメタアナリシスの結果ではランダムスタート法と従来

法で採卵数に有意差を認めていない。したがって、ランダムスタート法による採卵数減少は認めておらず、エビデンスの**確実性**は「高」と判断する。

2) 成熟卵子数

3 編のコホート研究を対象として検討を行った。2 編の研究では成熟卵子数は同等、1 編ではランダムスタート法が有意に高いという結果であった。以上からランダムスタート法による成熟卵子数の減少は認めないものの、研究数が少ないことからエビデンスの**確実性**は「中」と判断する。

3) 受精率

4 編のコホート研究、1 編のメタアナリシスを対象として検討を行った。いずれの研究においても受精率は同等という結果であった。以上の結果から研究数が少ないものの一貫して同等の結果であり、エビデンスレベルの**確実性**は「中」と判断する。

4) 手技完了までの期間

10 編のコホート研究を対象として検討を行った。調節卵巣刺激に伴う刺激日数で評価している論文が 9 編、化学療法開始までの日数で評価している論文が 1 編であった。刺激日数においては、4 編でランダムスタート法による刺激日数が有意に延長するという結果で、5 編では同等という結果であった。延長日数については 2 日程度であった。また、化学療法開始までの日数については、従来法と比較して同等という結果であった。ランダムスタート法により手技完了までの期間はやや延長するものの、従来法であれば刺激開始までに時間を有する。時間的猶予のない患者に対してはランダムスタート法が有用ではあるものの、化学療法開始までの期間としては同等であった論文報告があることから、エビデンスレベルの**確実性**は「低」と判断する。

5) 妊娠率

2 編のコホート研究によるシステマティックレビューを行った。通常刺激 vs. ランダムスタート法で妊娠率を直接比較した論文は存在せず、ランダムスタート法による内訳は示されていなかった。研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることからエビデンスレベルの**確実性**は「低」と判断する。

6) 生児獲得率

1 編のコホート研究によるシステマティックレビューを行ったが、出生率を直接比較したデータは認めなかった。本研究では生児獲得率として 57%と報告されているが、群別比較ではなく全体としての追跡結果であった。研究数が少ないことからエビデンスレベルの**確実性**は「低」とした。

7) 合併症

7 編のコホート研究をシステマティックレビューした。観察研究として出血や OHSS の発症の合併症を僅かに認めるも、コホート研究では重症 OHSS の発症においてランダムスタート法では増加せず同等であった。したがって、ランダムスタート法による合併症増加は認めないものの、研究数が少ないことから、エビデンスの**確実性**は「中」と判断する。

8) 費用

費用に関して言及する研究は認めなかった。

9) 再発率

再発率に関して言及する研究は認めなかった。

10) 生存期間

2 編のコホート研究をシステマティックレビューした。5 年全生存率 (OS) で妊孕性温存群と非施行群で差は認められず、ランダムスタート法に言及したデータは認められなかった。以上からエビデンスレベルの確実性は「非常に低」と判断する。

5. システマティックレビューのまとめ

16 件のコホート研究と 1 件のメタアナリシスから、

- ・採卵数
- ・成熟卵子数
- ・受精率
- ・手技完了までの期間
- ・妊娠率
- ・生児獲得率
- ・合併症
- ・費用
- ・再発率
- ・生存期間

の 10 のアウトカムについて検討した。

採卵数、成熟卵子数、受精率については従来の排卵誘発法と比較してランダムスタート法は同等であり、刺激期間においては数日の延長はあるものの、従来の排卵誘発の場合、月経開始日に依存することから、刺激の開始日の遅れの可能性があり、時間的猶予のない患者においてはランダムスタート法の有用性が高いと考えられた。また妊娠率、生児獲得率、費用、再発率、生存期間についての報告がなく、合併症についてはランダムスタート法による害となる報告は認めなかった。

6. 推奨決定会議の結果

推奨草案に関してはガイドライン委員 10 人で投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

化学療法開始の遅延は腫瘍学的予後へ影響し得るため、短期間で妊孕性温存を完了できる手法の選択は臨床上の優先課題であるとの意見で一致した。

望ましい効果として「採卵数」「成熟卵子数」「受精率」「妊娠率」「生児獲得率」を挙げたが、より患者にとって重要なアウトカムとして「採卵数」「成熟卵子数」「受精率」と考えた。一部文献で期間指標の定

義差により「刺激期間延長（約2日）」の報告があるが、月経待機不要による全体遅延は最小化できると考えられる。

採卵数、成熟卵子数、受精率は従来法と同等という報告が多く、妊娠率・生児獲得率の直接比較は現時点で不確実であり、再発率・生存期間への有害影響は示されていない。今後データが蓄積されてきたときに、月経周期依存の調節卵巣刺激との比較が待たれる。合併症（OHSS など）は両群で同等、重症 OHSS の増加は認められなかった。

受診時期が月経周期に依存しない現実において、ランダムスタート法は即時開始を可能とし、遅延リスクを軽減する方法であるという点が確認された。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

採卵数・成熟卵数・受精率・時間短縮などの近接アウトカムは複数研究とメタ解析で一貫した同等性が示され、実臨床での広範な使用が外的妥当性を補強している。妊娠率・生児獲得率、長期のがん予後（再発・生存）については前向き比較が乏しく確実性は限定的。また、RCT は倫理・実務上困難だが、観察研究の蓄積と一貫性からエビデンスの確実性は「中等度」と判断した。総合評価は「中」とした（委員間で「弱」～「中」の幅があったが最終的に「中」で整理）。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者は「化学療法開始の遅延回避」「将来の妊娠機会の確保」「安全性」を一貫して重視。患者代表からも、迅速な治療開始と妊孕性温存の両立を重視する傾向が確認された。しかし再発率や生存率に関する報告がないため、アウトカムをどこまで重視するかは個人差が大きいという意見があった。出席の10人で投票したところ、「ばらつきあり」は2人、「おそらくばらつきあり」が8人であった。以上から、「重要な不確実性のばらつきはおそらくあり」と判断した。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

短期的なアウトカムは従来法と同等で、時間短縮という臨床的に重要な利益が大きい。望ましくない効果は「わずか」～「小」で、症例選択・プロトコル調整により緩和は可能である。月経間近など一部条件では従来法が妥当となり得るが、総合的には介入が優位と判断した。

5) コスト資源のバランスはどうか

直接の費用対効果分析研究は確認されず、自己負担の具体的差も施設により異なり定量エビデンスは不足しており、実装環境（専門体制、自己注射教育など）に伴う資源差が費用対効果に影響し得るが、患者・医療者とも化学療法開始遅延の最小化と安全性が同等である点を評価し受容性が高い。生殖医療専門施設ではランダムスタート法のプロトコルと専門医体制が整備され、すでに広く実施されており、施設間の経験差・スケジューリング体制により実行性は左右されるため、がん診療側との迅速連携とプロトコル標準化が前提である。委員の賛同発言が多数で、異論は少数であり、従来法と並存する選択肢として提示することへの支持が得られた。

6) 推奨のグレーディング

採卵数・成熟卵数・受精率など短期的なアウトカムは従来法と同等で、月経周期非依存により採卵までの時間短縮が可能である。化学療法開始の遅延最小化という臨床的利益が大きい、短期的なアウトカムは中程度の確実性。妊娠率・生児獲得率、長期がん予後は確実性が限定的で強い推奨には至らない。生殖医療専門医がいる、妊孕性温存認定施設であれば高い受容性と実行可能性が確認され、患者の価値観にも整合している。ほとんどの患者にランダムスタート法が推奨されて、特定の場合のみが調節卵巣刺激なのか、ランダムスタート法か、生殖医療側からの意見で投票結果が割れた。患者のがん治療導入の緊急度や、卵巣予備能が低下していたり受診した時期によったり、また施設や主治医のやり方など様々な因子に影響を受けるという議論があった。

推奨草案：乳癌患者の化学療法前妊孕性温存におけるランダムスタート法を行うことを条件付きで推奨する。投票に参加した 10 人の中で条件について様々な議論を行い、3 回目の投票では条件付きの推奨 9 人が、いずれかの条件付き推奨が 1 人であった。なお、推奨決定会議をやむを得ず欠席した 3 人の委員による後日投票の結果、3 人すべてが条件付きの推奨を選択したため、最終的には条件付きの推奨が 12 人（92.3%）となった。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO ガイドライン（2018 年改訂）では、排卵誘発は月経周期に依存せず開始可能であり、特にホルモン感受性乳癌においてはアロマターゼ阻害薬（レトロゾール）併用下での排卵誘発が推奨されると明記されている¹⁸⁾。ESMO ガイドライン（2020 年）においても同様に、妊孕性温存は診断後速やかに検討すべきであり、ランダムスタート刺激により化学療法開始の遅延を最小限に抑えられるとされている¹⁹⁾。ESHRE は、卵巣刺激に関する一般ガイドラインにおいて、ランダムスタート法が従来法と同等の採卵成績を示すことを示し、ランダムスタート法を用いることを明確に推奨している。特にエストロゲン受容体陽性乳癌では、レトロゾールまたはタモキシフェン併用刺激が標準的手法とされている²⁰⁾²¹⁾。以上より、挙児希望を有する乳癌患者に対するランダムスタート法による排卵誘発は、国際的主要ガイドラインにおいて一貫して支持・推奨されている妊孕性温存手法であると結論づけられる。

8. 今後のモニタリング

合併症（OHSS 等）、採卵数、成熟卵数、受精率、胚・卵子凍結数、化学療法開始までの日数の定期的モニタリング、そして、長期追跡による再発率・生存期間・妊娠率・生児獲得率・出生アウトカムの登録・評価を行い、フィードバックすることで治療の質を担保する必要がある。

9. 外部評価結果の反映

（外部評価後、修正点があれば追記）

10. 参考資料

1) 参考文献

- 1) Azim HA Jr, Niman SM, Partridge AH, et al. Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. J Clin

- 1 Oncol. 2024; 42(23): 2822-32. [PMID: 38810178]
- 2 2) Turan V, Gayete-Lafuente S, Bang H, et al. Outcomes of random-start letrozole protocol with PGT-
- 3 A in women with breast cancer undergoing fertility preservation. J Assist Reprod Genet. 2023; 40(10):
- 4 2401-8. [PMID: 37488389]
- 5 3) Huang H, Itaya Y, Samejima K, et al. Usefulness of random-start progestin-primed ovarian stimulation
- 6 for fertility preservation. J Ovarian Res. 2022; 15(1): 2. [PMID: 34983605]
- 7 4) İsrailova G, Şükür YE, Özkavukcu S, et al. Comparison of Oocyte and Embryo Quality Between
- 8 Random Start and Controlled Ovarian Stimulation Cycles in Cancer Patients Undergoing Fertility
- 9 Preservation. Reprod Sci. 2021; 28(8): 2200-7. [PMID: 33409878]
- 10 5) Marklund A, Eloranta S, Wikander I, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using
- 11 GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer-a
- 12 prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod. 2020; 35(4): 929-38. [PMID:
- 13 32313940]
- 14 6) Chen CN, Chang LT, Chen CH, et al. Fertility preservation for women with breast cancer before
- 15 chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2022; 44(2): 357-69.
- 16 [PMID: 34656436]
- 17 7) Cakmak H, Katz A, Cedars MI, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-
- 18 start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2013; 100(6): 1673-80. [PMID: 23987516]
- 19 8) Grynberg M, Poulain M, le Parco S, et al. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during
- 20 the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer
- 21 patients. Hum Reprod. 2016; 31(3): 623-9. [PMID: 26759139]
- 22 9) von Wolff M, Capp E, Jauckus J, et al.; FertiPROTEKT study group. Timing of ovarian stimulation in
- 23 patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. Eur J Obstet Gynecol Reprod
- 24 Biol. 2016; 199: 146-9. [PMID: 26927896]
- 25 10) Mangili G, Papaleo E, Sigismondi C, et al. Timing should no Longer be an Obstacle to Oocyte
- 26 Cryopreservation in Patients with Cancer. Tumori J. 2016; 103(2): 182-6. [PMID: 28009430]
- 27 11) Creux H, Monnier P, Son WY, et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at
- 28 different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic
- 29 treatment. Fertil Steril. 2017; 107(1): 198-204. [PMID: 27810160]
- 30 12) Letourneau JM., Sinha N, Wald K, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation
- 31 appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Hum Reprod. 2017;
- 32 32(10): 2123-9. [PMID: 28938748]
- 33 13) Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not
- 34 pursue fertility preservation. Fertil Steril. 2018; 109(2): 349-55. [PMID: 29338854]
- 35 14) Muteshi C, Child T, Ohuma E, et al. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed
- 36 with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase
- 37 stimulation - cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 230: 10-4. [PMID: 30227359]
- 38 15) Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, et al. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte

- 1 cryopreservation in breast cancer patients. Curr Oncol. 2018; 25(6): e527-32. [PMID: 30607119]
- 2 16) Jochum F, Sananès N, Teletin M, et al. Luteal phase stimulation, the future of fertility preservation?
- 3 Retrospective cohort study of luteal phase versus follicular phase stimulation. J Gynecol Obstet Hum
- 4 Reprod. 2019; 48(2): 91-4. [PMID: 30439518]
- 5 17) Nakasuji T, Kawai K, Ishikawa T, et al. Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for
- 6 fertility preservation in women with Japanese breast cancer. Reprod Med Biol. 2019; 18(2): 167-72.
- 7 [PMID: 30996680]
- 8 18) ASCO guideline 2018.pdf n.d.
- 9 19) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al.; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation
- 10 and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†].
- 11 Ann Oncol. 2020; 31(12): 1664-78. [PMID: 32976936]
- 12 20) ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, et al.
- 13 ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020(4): hoaa052. [PMID:
- 14 33225079]
- 15 21) Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian
- 16 stimulation for IVF/ICSI[†]. Hum Reprod Open. 2020; 2020(2): hoaa009. [PMID: 32395637]
- 17

18 2) SR 資料

19 (掲載準備中)

FQ1. 挙児希望の乳癌患者に対し, PPOS は推奨されるか？

ステートメント

現時点において、挙児希望の乳癌患者に対する卵巣刺激法として PPOS を第一選択として推奨できる十分なエビデンスは存在しない。とりわけホルモン受容体陽性（ER/PR 陽性）乳癌におけるプロゲスチン短期投与の腫瘍学的安全性は確立しておらず、慎重に適応を判断する必要がある。一方で、PPOS はランダムスタート刺激との親和性が高く、刺激開始の遅延を避けたい乳癌患者において治療開始を迅速化でき、さらに通院負担の軽減やコスト面での利点を有する。PR 陰性乳癌や freeze-all 前提の妊孕性温存の場合には選択肢となり得る。

1. FQ の背景

乳癌患者に対する生殖補助医療（fertility preservation）は、化学療法・内分泌療法に伴う卵巣機能低下を回避するため、治療開始前に卵子・胚の凍結保存が広く行われている。通常、刺激に伴うエストロゲン上昇を抑制する目的で、レトロゾール併用 GnRH アンタゴニスト法が標準的に用いられている。近年、PPOS（progesterin-primed ovarian stimulation）は、プロゲスチンによる LH サージ抑制を利用した新たな卵巣刺激法として注目を集めている。PPOS は卵胞期にプロゲスチン（MPA, Dydrogesterone, 微粒子 Progesterone 等）を投与し、下垂体 LH サージを効果的に抑制する刺激法であり、GnRH アンタゴニストと同様の卵巣反応を得ることが可能である。経口投与であるため注射回数が減少し、通院負担が軽減でき、コストも低い点が特徴である¹⁾。一方、プロゲスチン投与は理論的に ER/PR 陽性腫瘍に影響を及ぼす可能性が否定できず、安全性評価が不可欠である。PPOS は、プロゲスチンによる LH サージ抑制を利用し、経口薬で簡便に下垂体機能抑制を得られることから、特にランダムスタート刺激との親和性が高いとされている。PPOS はランダムスタート刺激や黄体期開始法も適応でき、乳癌患者のように「治療開始までの時間が限られる症例」に優位性がある²⁾。しかしながら、PPOS に用いられるプロゲスチンがホルモン受容体陽性腫瘍へどのような影響を及ぼすのかについては、現時点で十分な腫瘍学的エビデンスが存在せず、特に ER/PR 陽性乳癌では適応を慎重に検討すべきである。また、近年では flexible PPOS（fPPOS）法が低卵巣予備能症例でも有効であることが報告されているが³⁾、これらは乳癌患者にそのまま一般化できるわけではない。PPOS の有効性と安全性については、乳癌という特殊な腫瘍学的背景を踏まえた検討が必要である。

2. 解説

1) PPOS の概要

PPOS は卵胞期にプロゲスチンを投与することで LH サージを抑制し、GnRH アンタゴニストを使用せずに卵巣刺激を行う方法である。経口投与であるため患者負担が小さく、またランダムスタート刺激に適していることから、治療開始を急ぐがん患者での使用が拡大しつつある。加えて、近年では flexible PPOS（主卵胞 12～14mm 到達後にプロゲスチンを開始）も報告されており、低卵巣予備能（DOR）症例でも良好な LH 抑制・卵巣反応が得られることが示されている³⁾。

2) 乳癌患者における PPOS の有効性

日本の後方視的研究²⁾では、乳癌患者を含むランダムスタート PPOS と GnRH アンタゴニスト法を比較し、成熟卵子数、胚凍結数は両群で同等であったと報告されている。また、通院回数が減少し (3.4 vs. 4.2)、採卵前の子宮出血が有意に少ない (3.3% vs. 25%) ことが示されている²⁾。さらに、がん患者を対象とした Filippi らの研究 (2023) では、PPOS は従来法と同等の卵巢反応を示し、薬剤費が大幅に低いことが報告されている⁴⁾。さらに、PPOS の有効性と安全性が一般不妊領域において広く検証されていることも、乳癌患者への慎重な外挿を考えるうえで重要である。PPOS は従来法と比較して卵巢反応や胚発育能に有意な差を認めず、刺激期間・ホルモン動態も安定していることが示されている⁵⁾。PPOS は成熟卵子数や受精率において従来法と同等の成績を示しており、幅広い患者集団で再現性のある結果が得られている⁶⁾。これらの結果から、PPOS は乳癌患者においても卵巢刺激成績が従来法と同等である可能性が示唆される。

3) 腫瘍学的安全性

乳癌患者に PPOS を適用する際の最重要論点は、「プロゲステロンの短期投与が ER/PR 陽性乳癌に与える影響」である。乳癌患者の卵巢刺激中におけるホルモン動態に関しては、Goldrat ら (2015) がレトロゾール併用刺激を受けた乳癌患者における卵胞期プロゲステロン値の挙動を詳細に検討している。同研究では、乳癌患者の一部で卵胞期に予想以上の P4 上昇が認められ、刺激法によって乳癌のホルモン環境が変化し得る点が示唆された。しかし、この研究は PPOS そのものを対象としたものではなく、Letrozole 併用刺激に関するホルモン動態の観察であるため、PPOS の腫瘍学的安全性を直接支持するものではないものの、乳癌患者の卵胞期ホルモン環境を考慮すべき重要な補助的エビデンスである。Huang ら (2022) は、短期間のプロゲステロン曝露に関する腫瘍学的安全性は明確ではないと述べ、特にホルモン受容体陽性乳癌では慎重に適応すべきであると指摘している²⁾。MPA (メドロキシプロゲステロン) では更年期 HRT で乳癌再発リスク上昇と関連する報告があり、PPOS に用いるプロゲステロンの種類や投与量の選択には配慮が必要と考えられる。また、乳癌患者に対するプロゲステロン使用に関しては、Oliveira ら (2021)⁷⁾ が経口プロゲステロンを併用した卵巢刺激のパイロット研究を報告しており、短期的な刺激期間中には明らかな腫瘍学的悪影響は認められなかったと述べている。しかし、症例数が限られていること、長期的な再発リスクの評価が行われていないことから、乳癌患者に対するプロゲステロン投与の安全性が確立しているとはいえず、PPOS の腫瘍学的妥当性を支持する十分な根拠にはならない。現時点で、PPOS の短期使用による乳癌再発への明確な影響を検証した前方視的研究は存在しない。したがって、腫瘍学的安全性に関するエビデンスは極めて限られており、従来法 (レトロゾール併用 GnRH アンタゴニスト法) に比して不確実性が大きい。

4) 胚発育・出生率への影響

PPOS が胚発育や出生率に及ぼす影響に関しては、研究間で結果が一部異なる。一般不妊領域では PPOS と GnRH アンタゴニスト法の妊娠率・出生率がほぼ同等であることが多く報告されているが、着床前遺伝子検査 (PGT) 症例に着目した Zhou ら (2023)⁸⁾ は、正常反応群において PPOS 群の良好胚割合が低下する可能性があるとした。一方で、PGT-A における euploid 率に PPOS と従来法で差がなかつ

たとする報告もあり、研究によって結論が分かれている。また、PPOS の累積出生率 (CLBR) に関しては、低予後症例を対象とした比較研究 (Du 2021)⁹⁾では、PPOS と GnRH アンタゴニスト法の CLBR は同等であり、有意な差は認められなかった。同様に、新生児アウトカムについても、PPOS と従来法の出生時体重、早産、先天異常の頻度に差がないことが報告されている (Du 2023 ; Yildiz 2023)¹¹⁾¹²⁾。さらに、PCOS 症例を対象としたシステマティックレビュー (Yang 2023)¹³⁾では、PPOS はアンタゴニスト法と比較して生児獲得率、成熟卵子数、OHSS 発症率いずれも差がなく、生殖医療における有効性と安全性が裏付けられている。ただし、これらのデータは主として一般不妊患者や PCOS 患者を対象としており、乳癌患者への直接の外挿には限界が存在する。そのため、乳癌患者個別の状況 (受容体の有無、治療予定、卵巣予備能) に応じて慎重に解釈する必要がある。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO, ESMO, FertiPROTEKT, ESHRE のガイドラインに本 FQ に関する記載はない。乳癌患者の卵巣刺激において PPOS を推奨する記述も存在しない。小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでも記載はない。

4. 参考資料

1) キーワード

breast cancer, fertility preservation, progestin-primed ovarian stimulation (PPOS), random-start ovarian stimulation, oncologic safety, live birth rate, quality of life (QOL), satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 妊孕性温存, 生殖医療, 調節卵巣刺激, ランダムスタート法, 採卵, 胚移植

2) 参考文献

- 1) Ata B, Kalafat E. Progestin-primed ovarian stimulation: for whom, when and how? Reprod Biomed Online. 2024;48(2):103639. [PMID: 38159467]
- 2) Huang H, Itaya Y, Samejima K, et al. Usefulness of random-start progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation. J Ovarian Res. 2022; 15(1): 2. [PMID: 34983605]
- 3) Doğan Durdağ G, Çağlar Aytaç P, Alkaş Yağınç D, et al. Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation protocols to prevent premature luteinization in patients with diminished ovarian reserve. Arch Gynecol Obstet. 2023;308(2):579-586. [PMID: 37179254]
- 4) Filippi F, Reschini M, Polledri E, et al. Progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A comparative study. PLoS One. 2023;18(3):e0280238. [PMID: 36976781]
- 5) Chen J, Cheng Y, Fu W, et al. PPOS Protocol Effectively Improves the IVF Outcome Without Increasing the Recurrence Rate in Early Endometrioid Endometrial Cancer and Atypical Endometrial Hyperplasia Patients After Fertility Preserving Treatment. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 581927. [PMID: 34386503]
- 6) Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front

- 1 Endocrinol (Lausanne). 2021;12:702558. [PMID: 34531825]
- 2 7) Goldrat O, Gervy C, Englert Y, et al. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian
3 stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. Hum Reprod. 2015;30(9):2184-9.
4 [PMID: 26109617]
- 5 8) Oliveira R, Maya BG, Nogueira MBS, et al. Fertility preservation in breast cancer with oral progestin:
6 is it an option? A pilot study. Einstein (Sao Paulo). 2021;19:eAO5859. [PMID: 34431852]
- 7 9) Zhou R, Dong M, Huang L, et al. Comparison of cumulative live birth rates between progestin-primed
8 ovarian stimulation protocol and gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in different
9 populations. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1117513. [PMID: 37143731]
- 10 10) Du M, Zhang J, Li Z, et al. Comparison of the Cumulative Live Birth Rates of Progestin-Primed
11 Ovarian Stimulation and Flexible GnRH Antagonist Protocols in Patients With Low Prognosis. Front
12 Endocrinol (Lausanne). 2021;12:705264. [PMID: 34589055]
- 13 11) Du M, Zhang J, Ren B, et al. Comparison of the neonatal outcomes of progestin-primed ovarian
14 stimulation and flexible GnRH antagonist protocols: a propensity score-matched cohort study. Front
15 Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1156620. [PMID: 37396165]
- 16 12) Yildiz S, Turkgeldi E, Ata B. Role and effectiveness of progestins in pituitary suppression during
17 ovarian stimulation for assisted reproductive technology: a systematic review and a meta-analysis.
18 Minerva Obstet Gynecol. 2023;75(6):573-582. [PMID: 36193835]
- 19 13) Yang L, Liang F, Yuan Y, et al. Efficacy of progestin-primed ovarian stimulation in women with
20 polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis.
21 Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1224858. [PMID: 37795363]
- 22

FQ2. 挙児希望の乳癌患者が胚移植を行う場合に、女性ホルモンの補充は安全か？

ステートメント

現在のところ、挙児希望の乳癌患者が胚移植を行う際の女性ホルモンの補充が安全かどうかのエビデンスはないが、主治医より妊娠・分娩を許可された患者において女性ホルモン補充下の胚移植は許容され得る。

1. FQの背景

妊孕性温存療法後の不妊治療を実施する際に、胚移植にあたって子宮内膜調整のために女性ホルモンの補充を要することがある。乳癌の既往のある患者に対して女性ホルモンの投与することは乳癌を再発させる可能性があり^{1)~3)}、元来禁忌とされているが、不妊治療の際に短期的に使用することについての安全性についての報告はほとんどない。胚移植にあたって、子宮内膜を着床に適した状態に準備する方法として排卵周期で移植を行う方法と、エストロゲン製剤とプロゲステロン製剤を使用して内膜を調整する女性ホルモン補充周期で移植する方法がある。前者は卵巣予備能があり、排卵が起こることが前提で、移植日が排卵日に依るためキャンセル率も高い反面、ホルモン補充周期は調節性に優れる。また、乳癌治療後においては、抗がん剤による卵巣機能低下を伴う場合があり、自然排卵が見込めない症例では女性ホルモン補充周期を選択せざるを得ない。本項では、乳癌患者の胚移植にあたりホルモン補充周期での胚移植の有効性（妊娠率・生産率）および安全性（再発率・生存期間）について検討した。

2. アウトカム毎のシステムチックレビュー結果

1) 妊娠率および生児獲得率

本FQに対する文献検索では141件を抽出し、一次スクリーニング16件を経てフルテキスト精査を行ったが、乳癌患者における胚移植時のホルモン補充による妊娠率および生児獲得率を示す論文は認めなかった。POSITIVE試験の結果から乳癌術後内分泌療法を一時中断し凍結融解胚移植を実施した68人について多変数モデルによる解析から凍結融解胚移植は妊娠達成に有効である（OR 2.41, 95%CI: 1.17-4.95）とされている⁴⁾。しかし凍結融解胚移植にあたってホルモン補充を行ったか否かについては記載がなく、内分泌療法中断による月経の回復率は94.2%（95%CI: 90.5-96.5）とされていることから凍結融解胚移植の際にホルモン補充が必須であるともいえない。一般的に自然排卵周期とホルモン補充周期による妊娠率・生産率については治療成績に差がないとされている⁵⁾ため、症例に応じてホルモン補充を選択することについての益はあると考えられる。

2) 再発率および生存期間

本アウトカムに対する文献検索では141件を抽出し、一次スクリーニング16件を経てフルテキスト精査を行ったが、乳癌患者における胚移植時のエストロゲン・プロゲステロン補充の安全性を直接評価した研究は存在しなかった。現在のところ乳癌患者にホルモン補充によって不妊治療を行うことについての報告は症例報告、症例集積のみである。妊娠・分娩することについて長期的な予後調査の報告はあるものの、ホルモン補充を行ったかについての詳細な検討はなく、再発率や生存期間といった安全性に関する指

標を評価することはできない。参考文献として、妊娠初期のホルモン濃度を比較した報告では、ホルモン補充周期よりも自然妊娠群のほうがエストロゲンやプロゲステロン濃度が高い可能性が示されており、補充療法が必ずしも生理的濃度を超えて過剰曝露を生じるわけではないことが示唆された⁶⁾。また、ホルモン補充を行うのは1回の移植で妊娠が成立した場合で9～12週程度であるが、その後の妊娠継続による長期エストロゲンの曝露やホルモン補充の胚移植周期を何周期行うかによってもリスクは変動することが予想されるため、安全性については今後さらなる検証を要する。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO, ESMO, FertiPROTEKT, ESHRE のガイドラインに本 FQ に関する記載はない。小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでは採卵を行うこと、自然妊娠すること、術後内分泌療法を妊娠・分娩目的に中断することについて条件付きで推奨されているが、ホルモン補充についての記載はない。

4. 参考資料

1) キーワード

breast cancer, ART (assisted reproductive technology), IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer), recurrence, relapse, hormone replacement treatment, QOL, satisfaction patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 生殖医療, 胚移植, ホルモン補充

2) 参考文献 SR での採用文献なし

- 1) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(11): 3975-4011. [PMID: 26444994]
- 2) Vaz-Luis I, Partridge AH. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(4): 249-61. [PMID: 29358778]
- 3) Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(7): 475-82. [PMID: 18364505]
- 4) Azim HA Jr, Niman SM, Partridge AH, Demeestere I, Ruggeri M, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Saetersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruíz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjari S, Cardoso F, Klar NJ, Spanic T, Ruddy K, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O, Peccatori FA. Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. J Clin Oncol. 2024 Aug 10;42(23):2822-2832.[PMID: 38810178]
- 5) 日本生殖医学会（編）生殖医療ガイドライン
- 6) Ito A, Katagiri Y, Fukuda Y, Morita M. Dynamic changes in serum steroid hormone during the first

- 1 trimester of pregnancy between infertile women conceiving with and without hormone replacement
- 2 therapy. Heliyon. 2021 Sep 29;7(10) [PMID: 34660922]
- 3

FQ3. *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者の乳癌患者が生殖機能温存および妊娠・出産を希望する場合に配慮すべきことは？

ステートメント

BRCA 遺伝子に病的バリエーションを保持する乳癌患者において妊孕性温存療法や乳癌治療後の妊娠は予後に悪影響を及ぼさず、胎児転帰にも影響はない。*BRCA* 遺伝子に病的バリエーション保持を保持しない乳癌患者と同様に妊娠・出産について考慮してもよい。

1. FQの背景

BRCA 遺伝子に病的バリエーションを保持する患者は比較的若年での発症が多く、乳癌治療後の妊娠・出産に関しては極めて重要な課題であるが、妊孕性温存ならびに妊娠出産が乳癌予後に与える影響、逆に乳癌治療が妊娠・出産に与える相互の影響が不明である。以上のような懸念があるなか、妊孕性温存や妊娠・出産が予後や乳癌再発リスクを悪化させないことが確認されれば、生殖選択肢を広げることができると考えた。本項では *BRCA* 遺伝子に病的バリエーションを保持する患者において、妊孕性温存ならびに乳癌治療後の妊娠・出産が乳癌の予後に影響するか検討を試みた。

2. 解説

本 FQ に対して、浸潤性乳癌無病生存率 (IDFS) を含む乳癌無病生存率 (DFS)、全生存率 (OS)、妊娠、初回治療開始までの時間、卵巣予備能 (AMH) をアウトカムとした文献検索を行い、システマティックレビュー1件、観察研究5件の文献が認められた。これらに対してシステマティックレビューを行った。若年乳癌患者における妊孕性温存および治療後妊娠の安全性を検討した。Shapira ら (2025) は化学療法前の卵巣刺激を伴う妊孕性温存 (COS) が侵襲性無病生存 (IDFS) を悪化させないと報告している¹⁾。Lambertini ら (2020, 2024) は *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者を含む大規模国際コホートにおいて、治療後妊娠が無病生存 (DFS) や全生存 (OS) に有意な影響を与えないことを示し、乳癌患者での妊娠の安全性を支持した^{2)~4)}。胎児転帰についても先天異常率は *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持しない者と同等であったと報告した。Greer ら (2021) は妊孕性温存療法が乳癌の初回治療開始を若干遅らせるものの、DFS や OS に不利益を与えないことを示した⁵⁾。一方、Romito ら (2021) のメタ解析では、化学療法後に抗ミューラー管ホルモン (AMH) が有意に低下し、*BRCA* 遺伝子病的バリエーションの有無による差異はないものの、卵巣予備能の低下が明確であることを報告している⁶⁾。そのため、治療前の妊孕性温存の重要性は支持されるが、AMH が妊娠率そのものを直接予測できるわけではない点に注意が必要である。

以上より、*BRCA* 遺伝子病的バリエーションを保持する乳癌患者における妊孕性温存療法や治療後の妊娠は予後に悪影響を及ぼさず、*BRCA* 遺伝子病的バリエーションを保持することが胎児の転帰にも影響はないため、治療後の妊娠の選択肢を保障するうえでも特別な配慮は要さず、*BRCA* 遺伝子病的バリエーションを保持しない乳癌患者と同様な配慮でよいと考えられる。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO, ESMO, FertiPROTEKT, ESHRE のガイドラインに本 FQ に関する記載はない。小児・AYA

世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでは *BRCA* 遺伝子病的バリエーション保持者を含めた遺伝性腫瘍患者が挙児を希望した際には、①がん治療後終了後に妊娠・分娩が可能なのか、②行う予定の治療の妊孕能への影響、③行える妊孕性温存療法、④妊孕性温存療法によるがんへの影響、⑤凍結保存した胚/卵子/卵巣組織/精子による妊娠率などの情報や、*BRCA1* 遺伝子病的バリエーション保持者の場合卵巣予備能の低下の可能性があることの情報を伝える必要性があると記載されている⁷⁾。また、現時点において本邦では遺伝性腫瘍患者に対する着床前遺伝学的検査は行われていないことも説明する必要性がある、との記載がある。

4. 参考資料

1) キーワード

breast cancer, fertility preservation, pregnancy, BRCA

2) 参考文献

- 1) Shapira M, Sella T, Safrai M, Villain E, Lifshitz D, Orvieto R, et al. Long-term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation before chemotherapy treatment in patients with breast cancer. *Fertility and sterility*. 2025;123(3):477-87.
- 2) Magaton IM, Arecco L, Mariamidze E, Jankovic K, Stana M, Buzzatti G, et al. Fertility and Pregnancy-Related Issues in Young BRCA Carriers With Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2024;18:11782234241261429.
- 3) Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *Jama*. 2024;331(1):49-59.
- 4) Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(26):3012-23.
- 5) Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, Kennedy P, Thomas AM, Partridge AH, et al. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 2021;127(20):3872-80.
- 6) Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, et al. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(8).
- 7) 日本癌治療学会編 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 第2版 2024年

1
2
3
4
5
6
7
8

2章. 挙児希望を有する乳癌患者に対するがん治療について

1 総論 1. 挙児希望を有する乳癌患者に対するがん治療について

近年、初期治療後の長期生存者の増加に伴い、治療後のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）が重要視されるようになってきている。薬物療法による脱毛や嘔気等の短期的な、あるいは心毒性や二次発がん等の長期的な有害事象はこれまでも広く検討されてきた。化学療法による卵巢機能障害や、長期間の内分泌療法や加齢による妊孕性の低下が明らかにされ、若年者における乳癌薬物療法はこの年代の女性に特有の結婚、妊娠、出産等のライフイベントに影響を与えることを、がん医療者および生殖医療者は患者と共有することが重要である。

近年ではがん医療と生殖医療との連携により、がん薬物療法による妊孕性低下を防ぐ方法が普及しているため、挙児希望を有する乳癌患者に対しては、妊孕性を温存しながら適切な薬物療法や手術、放射線治療を実施していくことが理想的である。しかし乳癌の進行状況や個別の背景事情により、妊孕性温存の手段が適応とはならない乳癌患者も存在すること、あるいは妊孕性温存の手段を用いても将来確実に妊娠・出産に至らない場合もある。

がん治療医には、乳癌患者の治療後の QOL の低下を最小限にするために、治療開始前にがん治療が乳癌の予後および妊孕性に与える影響に関する情報を提供し、将来の挙児希望について話し合い、挙児希望がある場合には妊孕性温存に関する手段についての情報提供を行い、生殖医療者と連携を行うことが求められる。また薬物療法の治療方針決定のプロセスにおいて、がんの予後や患者の意向も踏まえたうえで十分に話し合い、医師と患者の双方が納得のいく意思決定（shared decision making）をすることが重要である。

20 薬物療法について

早期乳癌における薬物療法の目的は、転移・再発の予防である。乳癌のサブタイプや病期、多遺伝子アッセイの結果とともに、患者の希望や並存疾患などを考慮し、「望ましい効果」と「望ましくない効果」のバランスと不確実性についての情報を共有したうえで治療選択することが重要である。挙児希望のある乳癌患者にとっては、薬物療法による卵巢機能障害、不妊の可能性等の「望ましくない効果」について説明することは重要であるが、挙児希望のみを理由に安易に薬物療法を回避したり推奨される治療を変更するのではなく、妊孕性温存の情報提供を行い生殖医療医との協力のもとに、薬物療法の治療選択について話し合う必要がある。また乳癌の薬物療法の特徴として手術可能であったとしても術前に化学療法が勧められる場合がある。トリプルネガティブ乳癌における免疫チェックポイント阻害薬や HER2 陽性乳癌における抗 HER2 療法を用いた治療は予後の改善が認められており、術前に化学療法を行う場合は妊孕性温存までの時間が限られるため、的確な対応が求められる。

個別の薬剤における周術期薬物療法が生殖機能へ与える影響、必要な避妊期間については総論 2 で述べるが、化学療法においては、薬剤毎に卵巢機能に与える影響が異なるため、あらかじめレジメンによる治療効果や不妊リスクの違いに関する情報提供をしたうえで、薬物療法レジメンを選択することが推奨される。内分泌療法は再発リスクに応じてタモキシフェン、アロマターゼ阻害薬、GnRH アゴニストが推奨されるが、薬剤そのものの影響だけではなく 5 年から 10 年間の治療期間が見込まれるため、加齢に伴う卵巢機能低下も考慮する必要がある。抗 HER2 薬であるトラスツズマブは羊水過少症または無羊水

症のリスクがあるため、投与中の妊娠は勧められない。トリプルネガティブ乳癌においては免疫チェックポイント阻害薬が使用されるが妊孕性への影響に関するエビデンスは不足している。

いずれにおいても薬物療法の開始前には生殖医療での卵巣機能評価と妊孕性の温存に関する診察を受けておくことが勧められる。

放射線治療について

乳房部分手術後に行われる全乳房照射と乳房全切除後の再発高リスク患者に行われる胸壁・領域照射は、局所再発が減少するだけでなく、乳癌死のリスクを減少することが示されており、行われた手術方や病理結果に基づき実施が推奨される。

放射線による妊娠への影響については、国際放射線防護委員会（International Commission on Radiological Protection ; ICRP）より刊行された ICRP 84「妊娠と医療放射線」¹⁾によると、生殖腺へ照射を受けた場合のその後の妊娠・出産により生まれた児にがんや奇形が増加するという報告は今までに示されておらず、また原爆被爆生存者の子や孫を対象にした研究や、放射線治療を受けた小児がんの生存者に対する研究においても、子孫に対する遺伝的影響は示されていないため、放射線治療後の妊娠に関して遺伝的影響を考慮する必要性は乏しいと考えられる。

乳房部分切除後に全乳房照射を施行された患者が出産した場合には、乳管周囲の細胞の凝集や乳管の硬化、小葉・乳管周囲の線維化、小葉の萎縮等が起こり、乳汁分泌は低下することが知られている。また、乳頭の伸展不良、乳汁の成分の変化が起こるといわれており、放射線治療後の乳房での授乳は困難であることが多い。一方で、非照射側の乳房には特に影響はなく通常通りの授乳が可能とされている（第3章 BQ7 参照）。

参考文献

1) 日本アイソトープ協会. ICRP Publication84 妊娠と医療放射線. 丸善, 2002.

総論 2. 周術期薬物療法が性腺機能へ与える影響, そして必要な避妊期間について(内分泌療法, 化学療法, 抗HER2療法, 抗PD-L1抗体薬, CDK4/6阻害薬, 経口FU薬, PARP阻害薬)

1. 性腺機能への影響

早発卵巣機能不全 (premature ovarian insufficiency ; POI) は 40 歳未満で卵巣機能が低下する臨床的な状態, 40 歳以上 45 歳未満 (40~44 歳) の女性における卵巣機能の消失は, 早発閉経 (early menopause) と定義され¹⁾, 乳癌患者においては抗がん剤や両側卵巣卵管切除によって医原性にもたらされる。POI や早発閉経は, 更年期症状や生殖機能への影響だけでなく, 長期的に心血管の健康, 骨の健康, 性機能, 心理的健康, 神経機能等, 様々な影響を及ぼすことが知られている。

POI は冠動脈疾患, 心不全, 脳卒中を含む心血管疾患のリスクが上昇させ, 心血管疾患によって生命予後にも関連する。加えて, POI は骨微細構造の異常や骨密度低下と関連する。こうしたリスクは, 禁煙, 心臓に良い食事, 定期的な身体活動, 適正体重の維持など, 生活習慣の改善によって低減し得るため²⁾, プレコンセプションケアとしても患者に情報提供や指導を行うことが推奨される。また, POI が将来的な骨粗鬆症や骨折リスクの上昇と関連する可能性があることを女性に説明することが望ましいが, ビスホスホネートを含む薬物療法はとくに妊娠を希望する女性では, 慎重な対応が求められる。

参考文献

- 1) Panay N, Anderson RA, Bennie A, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Hum Reprod Open. 2024 Dec 9;2024(4):hoae065.
- 2) Yeganeh L, Vermeulen N, Ee C, et al. Lifestyle Management in Menopause: A Systematic Review of Women With Premature Ovarian Insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2025 Feb 24. Online ahead of print.

2. 生殖機能への影響

化学療法による生殖機能への影響は薬剤の種類や使用量によって異なる。特にアルキル化剤 (例: シクロホスファミド) を含むレジメンは, 卵巣機能低下のリスクが高い代表的レジメンとして知られており, シクロホスファミドによる卵巣毒性は累積投与量が増えるほど高まることが報告されている¹⁾。また, 薬剤の因子のみならず, 患者自身がもつ卵巣予備能も重要な因子であり, 「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 第2版」²⁾では Cyclophosphamide equivalent dose (CED) と年齢を考慮した早期卵巣機能不全リスク分類が提示されており, 治療前評価の重要性が強調されている。

術後内分泌療法として用いられるタモキシフェンは, 大規模臨床試験 (ATLAS 試験, aTTom 試験) の結果から, 5 年間投与よりも 10 年間投与の方が再発抑制効果に優れることが示されている³⁾⁴⁾。一方でこれは, タモキシフェンの長期投与により患者自身の年齢が上がるということにつながり, 生理的加齢による卵巣機能の低下も考慮し, 妊孕性温存療法の選択肢について治療前から検討する必要があることを意味する。

コラム：新規抗がん剤の卵巣機能への影響に関する情報不足

近年、乳癌周術期には新規分子標的薬の導入が加速しているが、患者との妊孕性に関する話し合いや、がん治療後の長期的な健康管理の観点から、抗がん剤による卵巣障害に関する情報を得ることは極めて重要である。2021年にCuiらは、2008年から2019年に報告された乳癌の第III相試験を検討し、卵巣機能をエンドポイントに含めた試験は9%、治療前後で卵巣機能データを収集していた試験は20%にとどまることを報告した¹⁾。この結果は、臨床試験における抗がん剤の卵巣機能への影響評価が不十分であることを示している。

こうした状況を受け、米国腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology；ASCO）は、卵巣機能への影響に関する情報は患者にとって極めて重要であり、看過できない課題であるとして、2023年にresearch statementを公表した²⁾。ASCOは其中で、①思春期以降の閉経前患者を対象とする抗がん剤の臨床試験において卵巣毒性を評価すること、②卵巣機能の指標をベースラインおよび治療終了後12～24カ月時点まで最低限として収集し、その後も試験スケジュールに沿って評価を継続すること、③卵巣機能の臨床的指標とバイオマーカーの双方を評価することを求めている。

さらに、ASCOと米国食品医薬品局（Food and Drug Administration；FDA）は合同で公開討論会を開催し、前臨床の毒性試験から臨床試験に至るまでの卵巣障害評価に存在するギャップを可視化した。これらの議論を踏まえ、FDAは2024年11月、閉経前成人を対象に、抗がん剤の開発段階から標準化された方法で卵巣障害を評価すること、また開発段階での評価が困難な場合には市販後に評価を行うことを求める企業向けガイダンス案を公表した³⁾。

これらの取り組みは現時点では企業への義務ではないものの、欧州でも同様の動きがみられており、今後、新薬の承認プロセスに組み込まれた場合には、治験デザイン、市販後要件、添付文書、迅速承認制度などに影響を及ぼすことが予想される。

【コラム参考文献】

- 1) Cui W, Francis PA, Loi S, et al. Assessment of Ovarian Function in Phase 3 (Neo)adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: A Systematic Evaluation. J Natl Cancer Inst. 2021;113(12):1770-1778.
- 2) Cui W, Rocconi RP, Thota R, et al. Measuring ovarian toxicity in clinical trials: an American Society of Clinical Oncology research statement. Lancet Oncol. 2023;24(10):e415-e423.
- 3) GUIDANCE DOCUMENT: Assessment of Ovarian Toxicity in Premenopausal Adults During Drug Development for Oncologic Products Guidance for Industry - Draft Guidance. November 2024 (URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-ovarian-toxicity-premenopausal-adults-during-drug-development-oncologic-products>)

3. 抗がん剤の遺伝毒性、胎児毒性と必要な避妊期間

電子添文における避妊期間の記載に関して、2023年に「医薬品投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」⁵⁾が通知され、発生毒性および遺伝毒性に基づく考え方が標準化された。

1) 女性における避妊期間設定の原則

(1) 遺伝毒性がない薬剤で、発生毒性が懸念される場合

最終投与日から半減期の5倍、または実際に医薬品が体内から消失するまでの時間が避妊期間とする。

1 (2) 遺伝毒性が懸念される薬剤の場合

2 上記の消失時間に加え、6 カ月間（遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発のみの場合は 1 カ月）を避妊期
3 間として推奨。

4 この「6 カ月追加」の根拠はマウスの実験において、交配前のシクロホスファミド投与により胚・胎児
5 死亡等が認められ、原始卵胞から排卵に至る発育途上の卵胞がダメージを受ける可能性が示唆されたこ
6 とが根拠とされている。ただし、この実験では卵子の遺伝子変異の有無は調べられていない点には留意す
7 べきである。ヒトでは原始卵胞が排卵するまでに 6 カ月程度かかるとされているため、この期間が推奨
8 されているというものである。

10 2) タモキシフェンの例

11 このガイダンスを受け、電子添文上ではタモキシフェン投与後の避妊期間が、最終投与から 9 カ月と
12 設定された。

- 13 ・タモキシフェンの体内からの wash out 期間：2～3 カ月
- 14 ・遺伝毒性を考慮した追加期間：6 カ月

15 一方で日本・がん生殖医療学会からは、「タモキシフェン内服前に妊孕性温存療法として採卵され、体
16 外で凍結保存された胚や未受精卵を用いて妊娠を試みる場合は、既に遺伝毒性は回避されているため、最
17 終投与からの望ましい避妊期間は発生毒性のみを考慮し、3 カ月とすることは許容されると考える。」と
18 のステートメント⁶⁾が出されている。

20 (3) ヒトへの外挿性の限界とリスクコミュニケーションの重要性

21 電子添文における避妊期間の多くは、動物実験に基づく推論であり、ヒトへの外挿性について課題が残
22 る。実際のヒトへの影響はヒトでの疫学研究情報をもとに評価される必要がある。

23 避妊が推奨される期間に予期せぬ妊娠が確認された場合には、

- 24 ・避妊期間の設定の根拠
- 25 ・先天異常のベースラインリスク
- 26 ・薬剤の曝露時期による影響の違い

27 などを念頭に置き、ヒトでの最新の疫学研究情報をもとにして個別に適切な評価が行われるべきである。

28 さらに、妊娠・出産、そして薬物治療におけるベネフィットは患者ごとに大きく異なるため、薬剤に
29 よる胎児への影響のみに重きをおいて評価するのではなく、患者ごとにベネフィットリスクバランスを
30 総合的に検討することが重要である。妊娠継続に関する患者の意思決定は医療者と患者の間で十分なり
31 スクコミュニケーションのもとで慎重に行われるべきであり、最新かつ適切な情報提供が求められる。

33 参考文献

- 34 1) H Irene Su, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol.
35 2025; 43(12):1488-1515. [PMID: 40106739]
- 36 2) 日本癌治療学会. 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 第 2 版. 金
37 原出版株式会社, 2024.
- 38 3) Davies C, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5

- 1 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet.
2 2013; 381(9869):805-16. [PMID: 23219286]
- 3 4) Gray RG, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5
4 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013; 31 (18_Suppl): 5-5
- 5 5) 厚生労働省「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月
6 16日 薬生安発 0216 第1号）
- 7 6) 日本がん・生殖医療学会「乳癌患者の妊娠・出産のためのタモキシフェン内服中断，そして最終投
8 与からの望ましい避妊期間についてのステートメント」（2024年10月30日）
- 9

BQ3. 術後化学療法を予定している乳癌患者が採卵を行う場合、どれくらい生殖医療に時間がかけられるか？

ステートメント

乳癌術後に採卵を行うことによる術後化学療法の開始遅延は、治療効果を損なわないために手術から90日以内に開始することが勧められる。ただしトリプルネガティブ乳癌患者においては遅延期間を28日までとすることが望まれる。

1. BQの背景

再発リスクの高い乳癌では術後化学療法により再発抑制、全生存期間（OS）の延長が示されている。妊娠を希望している場合は、化学療法による卵巣毒性、妊孕性低下が懸念されるため化学療法前の採卵が推奨される。しかし採卵には時間を要するため、化学療法の開始が遅延することが問題となる。本BQでは術後化学療法を予定している乳癌患者が採卵を行う場合、どれくらいの期間が生殖医療にかけられるかについて解説する。

2. 解説

乳癌術後化学療法の目的は根治術後に潜在的に存在する微小転移を制御することにより、再発を抑制し、完治を目指すことにある。Bonadonnaらは手術単独に比べてCMF（シクロホスファミド＋メトトレキサート＋フルオロウラシル）療法の有効性を初めて報告した¹⁾。その後アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤によりさらに再発率の低下、OSの延長が示され、乳癌術後化学療法は標準治療となった²⁾。

妊孕性温存希望の乳癌患者では化学療法による卵巣毒性、妊孕性低下が懸念されるため（BQ4参照）、可能であれば採卵を行った後で術後化学療法を行うことが望ましい。しかし、微小転移根絶のためには、術後可及的早期に化学療法を開始すべきであり、臨床的に治療効果を落とすことなく、術後化学療法の開始をどの程度遅らせることができるかは重要な問題である。

これまでに術後化学療法に関する至適治療開始期間に関する研究としては、後方視的研究がほとんどである。多くの研究で、既知の予後因子による補正が行われているが、交絡の影響を完全に排除できるわけではない。またこれらの研究は本BQの対象である生殖補助医療を受ける年齢の乳癌患者に限った検討はなされていないこと等に注意が必要である。

これまでに複数の後方視的研究からシステマティックレビューが行われており、Yuらの報告では、4週間の追加遅延により死亡、無病生存イベントリスクがそれぞれ、1.15（95%CI：1.03-1.28）倍、1.16（95%CI：1.01-1.33）倍増加することが示されている³⁾。同様に、RaphaelらはTime to Adjuvant Chemotherapy（TTAC）が4週間延長すると、死亡リスクが固定効果モデルで1.04（95%CI：1.01-1.08）倍、変量効果モデルで1.08（95%CI：1.01-1.15）倍有意に増加することを示した⁴⁾。また大規模な後方視的研究では、California Cancer Registryを用いた研究がある⁵⁾。2005～2010年に登録されたStage I～IIIの乳癌患者で術後化学療法を受けた24,843例の解析である。年齢中央値は53歳で、手術から化学療法までの期間中央値は46日であった。化学療法までの期間を31日以内（n=2,432；21.0%）、31～60日（n=12,432；50.0%）、61～90日（n=4,765；19.2%）、91日以上（n=2,422；9.8%）に分類して予後解析が行われた。その結果、OSは31日以内と比較して、31～60日、61～90日では予後に差を認めず、

91 日以上では有意に予後が不良であった〔HR 1.34 (95%CI : 1.15-1.57)〕。同様に乳癌特異的生存期間においても 91 日以上で有意に予後不良であった〔HR 1.27 (95%CI : 1.05-1.53)〕。サブタイプ別での解析では、トリプルネガティブタイプ (TNBC) 患者 245 例を対象とした報告があり、手術後 22~28 日で治療開始した群が最も良好な予後を示し、生存期間中央値 10.2 年であった。これに対し手術後 29~35 日群では 8.3 年、36~42 日群では 7.8 年、6 週間以上経過群では 6.9 年と、遅延に伴い生存期間が短縮した。22~28 日群は 29~35 日群と比較して有意に良好な生存率を示し ($P=0.043$)、また 6 週間以上経過群と比較しても有意に良好であった ($P=0.033$)⁶⁾。

以上より採卵のための術後化学療法の遅延はでき得る限り短くすべきであり、遅くとも術後 90 日までの開始が妥当と考えられる。ただしトリプルネガティブ乳癌患者においては遅延期間を 28 日までとすることが望まれる。

3. 参考資料

1) キーワード

英語 : breast cancer, fertility preservation, time to chemotherapy, adjuvant chemotherapy, egg retrieval
患者の希望 : QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret
経済 : cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976; 294(8): 405-10. [PMID: 1246307]
- 2) Yu KD, Huang S, Zhang JX, et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2013; 13: 240. [PMID: 23679207]
- 3) Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2016 Nov;160(1):17-28. PMID: 27632288.
- 4) Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. JAMA Oncol. 2016; 2(3): 322-9. [PMID: 26659132]
- 5) Gallagher CM, More K, Kamath T, et al. Delay in initiation of adjuvant trastuzumab therapy leads to decreased overall survival and relapse-free survival in patients with HER2-positive non-metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016 May;157(1):145-56. PMCID: PMC4869764.

BQ4. 化学療法開始後の採卵は推奨されるか？

ステートメント

化学療法で使用される薬剤の多くは卵巢毒性を有するため、原則として化学療法開始前の採卵が推奨される。しかし、妊孕性温存の選択により原疾患の治療スケジュールに支障をきたす場合には、化学療法による妊孕性低下および遺伝毒性のリスクを十分に理解したうえで、化学療法開始後の採卵を検討する。

1. BQの背景

妊孕性温存医療の普及により、がん診断後の早期段階からがん治療医と生殖医療医との連携体制が構築できるようになり、乳癌患者においては初回の化学療法前に妊孕性温存医療を開始できる症例が増加している。術後に化学療法が行われる場合には、化学療法開始までに30～90日の猶予があり（BQ3参照）、複数回の採卵が可能となる場合がある。また術前に化学療法を行う場合でも、化学療法開始まで2～3週間の期間が確保できれば採卵は可能であり、乳癌においては化学療法中あるいは開始後に採卵を行わざるを得ない状況は、原則として回避可能である。

一方で、化学療法中または直後に採卵を行う場合には、卵胞発育障害や採卵数の減少により有効な妊孕性温存医療ができないことがあり、凍結保存できたとしても薬剤による卵子への遺伝毒性が懸念される。本BQでは化学療法開始後の採卵における注意点について解説する。

2. 解説

1) 化学療法による卵巢機能障害のリスク分類

卵巢内の原始卵胞は胎生期に産生され、その後新たに産生されることはなく、加齢とともに不可逆的に減少し、残存卵子数が約1,000個以下になると閉経に至る。がん治療により障害された卵胞は再生せず、残存卵子数に応じて月経不順や早発卵巢不全を起こす。卵巢機能障害の程度は、投与される薬剤の種および累積投与量、投与時の年齢と卵巢予備能によって規定され、個人差が大きい。

日本癌治療学会「妊孕性温存ガイドライン2024年版」では、40歳未満で無月経となる早発卵巢不全の発症リスクが概ね80%以上の場合を高リスク、約50%を中リスク、20%未満を低リスクと定義している。乳癌化学療法で頻用されるシクロホスファミドなどのアルキル化剤は卵巢毒性が強く、累積投与量の増加に伴い無月経のリスクが上昇する。CMF、CEF、CAF療法を6サイクル行った場合の早発卵巢不全リスクは30歳未満では低リスク、30～39歳では中リスク、40歳以上では高リスクとされている。一方、ACまたはECを4サイクル行った場合は、ESMOのガイドライン¹⁾では中リスクに分類されるのに対し、本邦のガイドラインでは40歳未満で低リスク、40歳以上で中リスクとされている。さらに、タキサン系薬剤を併用した場合には、卵巢機能障害のリスクは一層高くなる。なお、低リスクに分類されている治療であっても一時的な無月経を起こすことはあり、治療前の卵巢予備能が低い症例では、早発卵巢不全に至る可能性がある点に留意する必要がある。

新規抗がん剤、分子標的薬、ならびに免疫チェックポイント阻害剤については、ヒトにおける性腺毒性に関して依然として不明な点が多い。限られた臨床データではあるものの、抗ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）薬についての卵巢毒性は否定的とされている。一方、ベバシズマブは卵巢機能障害を来す可能性が示唆されている²⁾。また近年、mTOR阻害薬の卵巢保護作用を有する可能性や³⁾⁴⁾、PARP阻害薬の

1 卵巣毒性に関する報告⁵⁾もみられており、今後さらなる知見の集積が求められる。

2) 化学療法による卵巣機能障害のメカニズム

4 卵巣内には様々な発育段階の卵胞が存在する。原始卵胞は、顆粒膜細胞で覆われた一次卵胞、顆粒膜細胞が重層化した二次卵胞へと約 120 日をかけて FSH 非依存性に成長する。その後、約 65 日かけて前卵胞を経て卵胞腔を有する胞状卵胞へと進み、FSH に対する感受性を獲得する。胞状卵胞は FSH 依存性に急速に発育し、約 20 日間で成熟卵胞となり排卵に至る。原始卵胞から排卵に至るまでは約 6 カ月を要するが、卵胞発育過程において大部分の卵胞は閉鎖卵胞となって消失し、最終的に排卵に至る卵胞は全体の約 0.01%に過ぎない。FSH 非依存性である初期卵胞の発育および閉鎖は月経周期の有無とは無関係に常に起こっており、GnRH アゴニストなどにより月経周期を停止させても、常に起こっている卵子の生理的減少を軽減することはない。

12 化学療法による障害が前胞状卵胞や小胞状卵胞にとどまる場合、これらの卵胞の消失により一過性の無月経を呈する。一方、原始卵胞にまで重度の障害が及んだ場合には、不可逆的な無月経に至る。月経が回復可否は残存卵子数に依存し、月経が回復した場合であっても卵子数は減少しているため、早期閉経をきたす症例も少なくない。

16 化学療法による卵巣機能障害を軽減する目的で GnRH アゴニストを併用することがある。2025 年の Cochrane systematic review では、GnRH アゴニストを併用した化学療法においては、卵巣機能不全を軽減する可能性がある (RR0.43, CI: 0.31-0.59) が、そのエビデンスは低いとされている⁶⁾。一方で、出生をアウトカムとしたコホート研究では、GnRHa の併用は自然妊娠率と出産率の改善とは関連は認められていない (HR1.23, 95%CI: 0.80-1.89)⁷⁾。よって、GnRH アゴニストによる卵巣抑制は補助的戦略として位置づけられるべきであり、確立した妊孕性温存法の代替とはならないとされている⁸⁾。なお、GnRH アゴニストによる卵胞数保持のメカニズムについては、思春期前の低ゴナドトロピン状態の模倣による卵胞温存、直接的な卵巣保護作用、低エストロゲン状態による卵巣血流量の減少による化学療法累積曝露量の減少、スフィンゴシン-1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate; S1P) などの卵巣保護作用を有する物質の増加などが推測されているが、明確なエビデンスは得られていない⁹⁾。

26 化学療法による卵巣障害のメカニズムとしては、卵胞への直接的な細胞障害に加え、原始卵胞の過剰活性化 (burn-out) が関与すると考えられている。発育段階にある卵胞が障害されることで、原始卵胞の発育調整因子とされる AMH や各種成長因子の分泌が低下する⁴⁾¹⁰⁾。その結果、原始卵胞から胞状卵胞へのリクルートメントが過剰に促進され、原始卵胞のプールが枯渇し、早発卵巣不全に至るという燃え尽き理論 (burn-out theory) が提唱されている¹¹⁾¹²⁾。その他、ドキソルビシンやシスプラチンによる卵子への直接的な細胞毒性に加え¹³⁾¹⁴⁾、卵巣間質の線維化や毛細血管障害、卵巣への血流障害なども報告されている¹⁵⁾。さらに、抗がん剤が抗腫瘍効果を発揮するときに発生する活性酸素の蓄積や、還元型グルタチオンの枯渇による酸化ストレスが、顆粒膜細胞のアポトーシスを誘導することが報告されている¹²⁾。

3) 化学療法による卵子への遺伝毒性

36 2023 年 2 月に厚生労働省より「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」が公表され、薬剤による次世代以降に対する発生毒性および遺伝毒性の潜在リスクを最小限に抑えることを目的とした避妊推奨期間に関する基本的な考え方が示された¹⁶⁾。「催奇形性」とは正常な胚・胎児発生を阻害し先天的な形態異常に至る可能性がある事象であり、「遺伝毒性」とは DNA や染色体に作用しそれ

らの構造的または数的な異常を誘発する可能性がある事象と定義されている。本ガイドンスでは、遺伝毒性を有する医薬品について、最終投与後の避妊期間は発育途上の精子や卵子への影響を考慮し、男性は「5×半減期+3 カ月」、女性は「5×半減期+6 カ月」とすることが推奨されている。多くの薬剤の半減期は数時間から数日であり、最終投与後6 カ月が経過すれば、卵胞発育過程において薬剤に曝露されていない卵子の排卵が開始すると考えられる。小児がんサバイバーを対象とした多数の疫学研究においても、がん治療終了後に十分な期間を経てからの妊娠・出産では、胎児異常や先天奇形の頻度は一般女性の妊娠・出産と比較して有意な差は認められないと報告されている¹⁷⁾。

一方、薬剤の最終投与後6 カ月以内に発育した卵胞は、その卵胞発育過程において薬剤に曝露されており、遺伝毒性を否定することはできない。化学療法中または直後に採卵を行った報告は限られており、さらにそのような卵子を用いた妊娠・出産に関する報告は極めて少数に止まっている。

化学療法で使用される多くの薬剤は遺伝毒性を否定できないとされており、卵子のDNA損傷が次世代に与える影響については依然として不明な点が多い。そのため、薬剤投与後に十分なwash out期間を確保できない場合には、遺伝毒性に関する慎重なリスクアセスメントを行ったうえで、患者と十分に協議し、採卵の実施可否を判断する必要がある¹⁶⁾。また、妊孕性温存方法として、原始卵胞を多数含む卵巢組織を凍結保存する卵巢組織凍結も選択肢の一つとして考慮される。

4) 化学療法中または直後の採卵における注意点

妊孕性温存療法における採卵では、将来の累積妊娠率を高める目的で、限られた時間内に可能な限り多くの卵子または受精胚を凍結保存することが求められる。そのため過排卵刺激を行うことが多く、腹腔内出血や卵巢過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome；OHSS）などの合併症には十分な注意が必要である。OHSSは、血管内皮増殖因子による血管透過性亢進を背景に、腹水・胸水貯留、血管内脱水、血栓症、腎障害等をきたす医原性疾患である。化学療法施行中の患者では、汎血球減少による感染症や採卵後出血のリスクが高く、採卵に際しては血小板数や白血球数を評価したうえで慎重に実施すべきである。一方、化学療法による胞状卵胞の障害と枯渇により、一時的に過排卵刺激に対する反応性が低下し得るため、採卵数の低下や凍結保存ができない可能性について、あらかじめ十分な説明を行ったうえで実施することが望まれる。さらに、卵巢または腹膜に転移があった場合には採卵時の穿刺操作により腫瘍細胞の播種を引き起こす可能性があるため、原則として採卵は行うべきではない。

3. 参考資料

1) 参考文献

- 1) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(†). Ann Oncol. 2020;31(12):1664-78.
- 2) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500-10.
- 3) Goldman KN, Chenette D, Arju R, Duncan FE, Keefe DL, Grifo JA, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2017;114(12):3186-91.

- 1 4) Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from
2 chemotherapy and current approaches to its protection. *Human reproduction update*. 2019;25(6):673-
3 93.
- 4 5) Nakamura K, Takae S, Shiraishi E, Shinya K, Igualada AJ, Suzuki N. Poly (ADP-ribose) polymerase
5 inhibitor exposure reduces ovarian reserve followed by dysfunction in granulosa cells. *Sci Rep*.
6 2020;10(1):17058.
- 7 6) Weterings MA, Glanville E, van Eekelen R, Farquhar C. Interventions for fertility preservation in
8 women with cancer undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;6(6):CD012891.
- 9 7) Rodriguez-Wallberg KA, Kieler H, Foukakis T, Li J, Gissler M, Oberg AS, et al. Gonadotropin
10 Releasing Hormone agonist (GnRHa) during chemotherapy and post-cancer childbirths - a
11 Nationwide population-based cohort study of 24,922 women diagnosed with cancer in Sweden.
12 *EClinicalMedicine*. 2024;67:102335.
- 13 8) Roof KA, Andre KE, Modesitt SC, Schirmer DA. Maximizing ovarian function and fertility following
14 chemotherapy in premenopausal patients: Is there a role for ovarian suppression? *Gynecol Oncol Rep*.
15 2024;53:101383.
- 16 9) Blumenfeld Z. Fertility Preservation Using GnRH Agonists: Rationale, Possible Mechanisms, and
17 Explanation of Controversy. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*. 2019;13.
- 18 10) Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage
19 the ovary? *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):525-35.
- 20 11) Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on
21 female reproduction. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(4):727-39.
- 22 12) Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*.
23 2012;144(2):153-63.
- 24 13) Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin and doxorubicin induce distinct
25 mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. *PLoS*
26 *One*. 2013;8(7):e70117.
- 27 14) Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Rizel S, Stemmer SM, Tzabari M, Shalgi R. Doxorubicin-induced
28 apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. *Reproductive toxicology*. 2010;30(4):566-72.
- 29 15) Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels
30 damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum*
31 *Reprod*. 2007;22(6):1626-33.
- 32 16) Suzuki N, Takai Y, Yonemura M, Negoro H, Motonaga S, Fujishiro N, et al. Guidance on the need for
33 contraception related to use of pharmaceuticals: the Japan Agency for Medical Research and
34 Development Study Group for providing information on the proper use of pharmaceuticals in patients
35 with reproductive potential. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(5):829-39.
- 36 17) Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*
37 *Monogr*. 2005(34):72-6.

CQ4. 妊娠・出産率を高める目的で、化学療法施行時に GnRH アゴニストを使用することは推奨されるか？

推奨

挙児希望があり、妊孕性の低下の可能性がある化学療法を実施する患者に対し、妊娠・出産率を高める目的で、化学療法施行時に GnRH アゴニストを併用することを条件付きで提案する。

提案時には、期待される妊娠率改善、無病生存期間・全生存期間に関する現時点の知見、患者自己負担の可能性について説明し、胚・未受精卵・卵巢組織凍結などの標準的 ART に代わるものではないという情報提供のもと、協働意思決定を支援する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率 100%(9/9)】

推奨の解説：挙児希望の乳癌患者で妊孕性低下の可能性がある薬物療法を実施する際、GnRH アゴニストによる卵巢機能保護は、妊孕性温存の確実な手法とはいえないものの、生児獲得率や妊娠率の観点で有用である可能性がある。また月経回復率に関してもエビデンスの確実性は弱い、有用である可能性がある。害については、エビデンスレベルは低いものの無再発生存や全生存期間には影響は少ないと考えられる。胚凍結・卵子凍結をはじめとする妊孕性温存療法に取って代わる方法ではないが、化学療法時の GnRH アゴニストを併用することは検討してもよい。

1. CQの背景

乳癌の標準治療として、手術、放射線療法、薬物療法がある。薬物療法は、乳癌のサブタイプや進行度に応じて推奨されるが、化学療法の有害事象として卵巢機能低下があり、妊孕性の低下が懸念される。挙児希望の乳癌患者が乳癌治療を行う際、妊孕性温存方法として胚凍結、卵子凍結、卵巢凍結の選択肢があり、年齢やパートナーの有無、また乳癌治療の遅れ等を検討して、その適否を考える。凍結保存以外の選択肢として、化学療法施行時に GnRH アゴニストを併用することが試みられている。これは GnRH アゴニストの投与により卵胞発育を抑制し、未成熟卵胞優位とすることにより、化学療法に対する感受性を低下させ、卵巢機能の保護を目的とするのである。本 CQ では、卵巢機能保護を目的として化学療法施行時に GnRH アゴニスト使用する場合と、使用しない場合との主要なアウトカムを比較検討し、その有用性とリスクについて議論・推奨を提示することで、臨床決断の大きな助けになることが期待される。

2. アウトカムの設定

本 CQ では化学療法施行時に、卵巢機能保護を目的として GnRH アゴニストを使用する場合と、しない場合の 2 群間で、「生児獲得率」「妊娠率」「月経回復率」「費用」「QOL」「無病生存期間」「全生存期間」を評価した。

3. 採用論文

5 編の RCT，3 編の前方視的コホート研究と 5 編の後方視的コホート研究から、

- ・生児獲得率
- ・妊娠率

- ・月経回復率
- ・費用
- ・QOL
- ・無病生存期間
- ・全生存期間

の7つのアウトカムについて定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 生児獲得率

1編のRCT, 2編の後方視的コホート研究が抽出された。RCTはホルモン受容体陰性乳癌に限定されている^{1)~3)}。RCTでは生児獲得率は介入群で15.2%, 対照群で7.1%で両群間で有意差を認めた¹⁾。GnRHアゴニスト投与群のみのシングルアームのコホート研究では生児獲得率が高い傾向にあった²⁾。しかしもう1編のコホート研究では自己選択によりGnRHアゴニストが投与されており, 選択バイアスが大きく, また投与群と非投与群で有意差を認めていない³⁾。GnRHアゴニストの投与は生児獲得率に有用である可能性があるが, いずれの報告でも挙児希望の有無が不明であり, アウトカムに影響する可能性がある。エビデンスの確実性は弱とした。

2) 妊娠率

RCT 3編¹⁾⁴⁾⁵⁾, 後方視的コホート研究 1編²⁾が抽出された。RCT 1編は, 対象がホルモン受容体陰性乳癌に限定され¹⁾, 他の2編はホルモン受容体陽性・陰性乳癌が混在しており⁴⁾⁵⁾であり, 対象集団が異なる。イベント数が少なく, 有効性を示す報告はRCT 1編¹⁾だが, 他の2報⁴⁾⁵⁾もGnRHアゴニスト投与群で妊娠率が高い傾向を示していた。RCT 3編のメタアナリシスではGnRHアゴニスト投与群で有意に妊娠率が高い結果であった〔相対効果: 1.89 (95%CI: 1.14-3.14)〕。コホート研究はシングルアームで対照群がないが, 生児獲得率は36.6% (15/41 症例)²⁾であった。いずれも背景として挙児希望の有無については不明である。RCT 3編のメタアナリシスおよび1編のコホート研究においてGnRHアゴニストの投与は妊娠率の向上に有用である可能性があるが, エビデンスの確実性は弱とした。

3) 月経回復率

RCT 5編^{1)4)6)~8)}, 前方視的コホート研究 2編⁹⁾¹⁰⁾, 後方視的コホート研究 3編²⁾¹¹⁾¹²⁾があった。RCTは4編¹⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾でGnRH投与による月経回復に有効性あり, 1編⁶⁾で有意差なしとしている。研究間で効果の大きさや統計学的有意性に差があるが, 5編のメタアナリシスでは月経回復率は対照群で64.1%, 介入群で80.1%, 相対効果1.27 (95%CI: 1.04-1.55)と有意差を認める。1編のコホート研究では月経再開があってもAMHが低く, 月経回復は必ずしも卵巣予備能の回復ではないことを示唆している¹¹⁾。1編のRCTで症例不足による早期終了⁶⁾, 1編のRCT⁸⁾では脱落者が多く, 症例減少バイアスを認めている。研究毎にER陽性・陰性等の対象集団が異なるGnRHアゴニストの種類や投与方法, 月経回復の定義が統一されていない, いずれも盲検化はされていないなどのバイアスリスクがある。コホート研究では背景因子の差(選択バイアス)が大きい。さらに対象年齢や月経再開の定義等による研究の異質性があり, また月経再開には患者背景や乳癌治療の影響もある。RCT 5編のメタアナリシスの結果に基づきGnRHア

ナログ投与群で月経回復率が高値となる結果はある程度一貫性があると判断するが、バイアスもあるため、エビデンスの確実性は非常に弱いとした。

4) 費用

費用対効果および QOL について検討された研究はなかった。

5) QOL

1 編の RCT において報告があった¹³⁾。GnRH アゴニスト投与群と非投与群で早期卵巣不全 (POI) 発症率を比較した OPTION 試験の QOL 解析である。両群とも QOL 指標である TOI スコアは 3 カ月・6 カ月で減少するが、12 カ月で治療前のレベルに戻っていた。化学療法中の卵巣機能温存を目的とした GnRH アゴニスト投与が QOL に及ぼす影響は短期的であると考えられるが、RCT 1 編のみであり、非一貫性を評価することはできない。エビデンスの確実性は弱とした。

6) 無病生存期間 (DFS)

3 編の RCT¹⁾⁵⁾¹⁴⁾、3 編の後方視的コホート研究¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾があった。RCT は対象集団のホルモン受容体発現状況は研究毎に異なり、いずれも盲検化されていない。RCT のうち POEMS/S0230 試験¹⁾では 4 年 DFS が GnRH アゴニスト投与群で有意に良好であったが、長期に追跡された PROMISE-GIM6 試験⁵⁾では 12 年 DFS で有意差を認めなかった。1 編の RCT¹⁴⁾は 1 年 DFS であり有意差は認めなかったが追跡が不十分のため評価困難である。RCT 3 編のメタアナリシスでは GnRH アゴニスト投与群と非投与群で DFS に有意差を認めなかった。2 編のコホート研究¹⁵⁾¹⁶⁾では GnRH アゴニスト投与群で有意に良好で結果であったが、背景因子の差と治療強度の差を認める。1 編のコホート研究¹⁰⁾は対照群がない。

研究数は少ないものの、GnRH アナログ投与と非投与で無病生存期間に概ね影響は認められないと考えられる。エビデンスの確実性は中とした。

7) 全生存期間 (OS)

3 編の RCT¹⁾⁵⁾¹⁴⁾、4 編の後方視的コホート研究³⁾¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾があった。RCT は対象集団のホルモン受容体発現状況は研究毎に異なり、いずれも盲検化されていない。RCT のうち POEMS/S0230 試験¹⁾では 4 年 OS が GnRH アゴニスト投与群で有意に良好 (投与群 92%, 非投与群 82%, HR 0.43, $P=0.05$) であったが、長期に追跡された PROMISE-GIM6 試験⁵⁾では 12 年 OS で有意差は認めなかった。1 編の RCT⁵⁾は 1 年 OS であり有意差は認めなかった。RCT3 編のメタアナリシスでは GnRH アゴニスト投与群と非投与群で OS に有意差を認めなかった。コホート研究では背景因子の差があり、GnRH アゴニスト投与群で若年、未経産を多く含む傾向にあった。3 編のコホート研究³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾で GnRH アゴニスト投与群と非投与群の 2 群間で OS に有意差は認めていない。1 編のコホート研究¹⁰⁾は対照群がない。研究数は少ないものの、GnRH アナログ投与と非投与で全生存期間に概ね影響は認められないと考えられる。エビデンスの確実性は中とした。

5. システマティックレビューのまとめ

5 編の RCT、3 編の前方視的コホート研究と 5 編の後方視的コホート研究から、

- ・生児獲得率
- ・妊娠率
- ・月経回復率
- ・費用
- ・QOL
- ・無病生存期間
- ・全生存期間

の7つのアウトカムについて検討した。

益：生児獲得率に関しては有効性を示す RCT が1編あり、妊娠率に関しては RCT3 編のメタアナリシスにおいて GnRH アゴニスト投与群で有意に妊娠率が高い結果であった。月経回復率は5つの RCT のメタアナリシスで有意に改善を認めた。いずれも非盲検。バイアス、イベント数が少ないなどもあり、エビデンスレベルは高いとはいえないが、一定の望ましい効果が得られていると考えられる。ただし、妊娠、出産等のアウトカムに関しては、患者の挙児希望の背景因子が大きく関わるため、結果の解釈に注意が必要ではある。

害：費用については文献がなく評価できなかった。QOL については1件の RCT において、GnRH アゴニスト投与による影響は短期的であると考えられた。無病生存期間と全生存期間については、3編の RCT の報告があった。メタアナリシスでは GnRH アゴニスト投与群と非投与群で無病生存期間および全生存期間に有意差を認めなかった。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医3人、産婦人科医3人、看護師・倫理・患者各々1人ずつの合計9人（+事前1人）と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、12人中9人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

妊娠・出産率を高める目的で、化学療法施行時に GnRH アゴニストを使用することは推奨されるか？という CQ は優先される重要な問題である、という認識は委員間で一致した（「おそらく優先事項である」10人）。妊孕性温存方法として胚凍結、卵子凍結、卵巣凍結等があるが、パートナーの有無、施設環境、コストや早期の化学療法導入を要する場合等により、これらを選択しない、もしくは選択できない患者にとって、選択肢の重要性は高まると考えられた。

望ましい効果の程度は概ね「中」であると考えられた。生児獲得率、妊娠率といったアウトカムは、患者の挙児希望をはじめとする様々な因子が影響するため、これらのアウトカムを RCT 等により評価することはそもそも容易ではなく、バイアスやイベント数が少ないなどのリミテーションはあるが、一定の望ましい効果が得られていると考えられた。月経回復率は5件の RCT でも優位であると考えられた。本介入による望ましい効果に対する期待度は高いものの、本選択肢は前述の妊孕性温存方法と比較し、妊娠もしくは生児獲得の確実性が高い選択肢ではないことが議論された。本介入法が過度な期待とならないよう、医療者と患者間の適切なディスカッションが望ましいと考えられた。

望ましくない効果については、今回検討した主要アウトカムとしてはQOLの低下、無病生存期間および全生存期間の短縮が相当するが、それらのエビデンスは確認されなかった。費用に関する報告はなかった。化学療法とGnRHアゴニストを同時に使用することで化学療法の効果に影響がないかが従来懸念されていたが、今回の検討において短期的・長期的に明らかな害のエビデンスは報告されておらず、影響はわずかであろうと見解が一致した。またGnRHアゴニスト使用によるホットフラッシュをはじめとする有害事象はあるがRCTの報告より影響は短期的で、化学療法による有害事象としての卵巣機能抑制や乳癌内分泌療法におけるGnRHアゴニスト使用時と同等であり、許容可能であると考えられた。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体のエビデンスについて、投票時は4人が「中」程度、6人が「弱」と判断した。RCTおよびメタアナリシスが存在し、妊娠率に関する効果推定は「中」であると考えられたが、バイアスリスクが指摘された。最も重要なアウトカムを生児獲得率とするとエビデンスの確実性は弱いと判断した。

3) 患者の価値観や意向はどうか

アウトカムの優先順位に対する患者の価値観に関する研究は抽出されなかった。本介入を検討する場合は挙児希望があることが前提ではあるが、挙児希望への期待値は患者毎に異なると考えられた。8人が「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」、2人が「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断した。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

生児獲得率や妊娠率に関する報告があること、また望ましくない効果がわずかと考えられることより介入が優位であるとする見解が確認された。投票時は委員全員が「おそらく介入が優位」と判断した。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する研究は抽出されなかった。本邦では卵巣機能保護を目的としたGnRHアゴニストの使用は保険適用外である。自費診療として実施する場合は用いる薬剤、製剤により差はあるが、月額2～3万円前後と想定される。医療費の自己負担額は胚凍結、卵子凍結、卵巣凍結等と比較すると小さく、挙児希望の強い患者にとっては、許容可能な範囲ではないかと議論された。

容認性については挙児希望の選択肢として、妊娠率改善の可能性と無病生存期間・全生存期間への影響がない点から、患者・医療者に受容されやすい選択肢であると、意見は一致した。

実行可能性については、薬剤の入手可能性、投与、有害事象管理等の観点からは本邦の多くの乳癌診療施設においては可能であると考えられた。一方、生殖医療との連携および自費診療としての体制整備、標準化プロトコルの整備等についてが課題と考えられた。委員の統一見解は「おそらく実行可能」であった。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本CQの推奨草案は以下とした。

推奨草案： 挙児希望があり、妊孕性の低下の可能性がある化学療法を実施する患者に対し、妊娠・出産率を高める目的で、化学療法施行時に GnRH アゴニストを併用することを条件付きで提案する。提案時には、期待される妊娠率改善、無病生存期間・全生存期間に関する現時点の知見、患者自己負担の可能性について説明し、胚・未受精卵・卵巣組織凍結などの標準的 ART に代わるものではないという情報提供のもと、協働意思決定を支援する。

最終投票には投票者 9 人中 9 人が投票に参加し、9 人が推奨草案を支持した。会議に参加できなかった投票者 2 人も会議後議論を踏まえ検討し、投票を行い 11/11 人 (100%) の合意形成となり、採用が決定した。

限定的推奨とした理由として、望ましいアウトカムである生児獲得に関し、一定の有用性は評価できるが、胚凍結等の手法に比較し劣るため、標準的 ART を第一選択として提示し、GnRHa は補助的介入として位置づける必要性が挙げられた。保険適用外の介入手段であり、費用負担も一因として挙げられた。また本介入法は胚凍結や卵子凍結とも併用して実施される可能性についても検討された。

課題として、本介入が推奨される年齢層が判然としないこと、乳癌のサブタイプ別の推奨度、薬物療法レジメンによる卵巣毒性の差、標準的プロトコルの作成、ART の実施状況別の有用性の検討が今後必要であることなどが議論された。本介入により卵巣機能保護作用が期待されるが、完全に卵巣機能を保護できるわけではなく詳細な生物学的機能解析も求められる。さらに、主治医・施設・地域によって、本介入の臨床的意義や保険の解釈が異なる現状は、公平な医療アクセスの点から問題であると考えられた。今後、国内における実施率、患者満足度や QOL 評価、費用対効果研究、社会実装研究などが求められる。

今回の検討では挙児を強く希望される場合、胚凍結をはじめとする妊孕性温存療法が優先的選択肢としたうえで、産婦人科との連携や本介入が可能な施設体制を整備している施設、本介入による生児獲得率への寄与度や費用負担増加について許容可能な症例等に、十分なディスカッションのうえ、提案が妥当と考えられた。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO ガイドラインにおいて、「GnRHa は、卵子・胚・卵巣組織の凍結保存といった確立された妊孕性温存法の代替として使用すべきではないが、乳癌患者に対しては補助的手段として併用を検討してよい」としている¹⁷⁾。ESMO ガイドラインでは閉経前乳癌患者に対し、「腫瘍サブタイプにかかわらず、卵巣機能温存を目的とした GnRH アゴニストによる一時的な卵巣抑制を推奨する。妊孕性温存を希望する若年がん患者において、化学療法中の GnRH アゴニストによる一時的な卵巣抑制は、卵子や胚の凍結保存に代わる手段として用いるべきではない。しかし凍結保存を実施した後の追加手段として、あるいは凍結保存が実施できない場合には補助的選択肢として提供可能である」としている¹⁸⁾。また European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE：欧州生殖医学会) ガイドラインでは閉経前乳癌症例に対して、卵巣機能保護を目的とした GnRH アゴニストの使用はオプションとして提示されるべきではあるが、卵巣機能効果がどの程度温存可能なのか、将来の妊娠がどの程度可能なのかに関するエビデンスは限られている。また、胚・卵子等の凍結による妊孕性温存に取って代わるものではないとされている¹⁹⁾。

日本乳癌学会編『乳癌診療ガイドライン 2022 年版』(総説 III) では、LH-RH アゴニストは「化学療

法誘発性閉経」の予防目的で使用する可能性がある。しかし、「妊孕性維持」に関するエビデンスは乏しい。」
と言及されている²⁰⁾。

「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版」(乳
腺 CQ4) では、「化学療法施行時に GnRH アゴニストを併用することを条件付きで推奨する」としてい
る。今後の課題として、推奨される年齢層が不確定であること、受精卵凍結保存や未受精卵凍結保存を
行っただけの有効性は明らかではないことなどが挙げられている²¹⁾。

8. 今後のモニタリング

乳癌のサブタイプも考慮したうえで、GnRH アゴニスト投与下での化学療法の効果への影響や生児獲
得率の変化について本邦においても今後の研究が望まれる。胚凍結や卵子凍結を行っただけで、さらに卵
巣機能保護目的の GnRH アゴニストを使用することの有効性に関し、今回のガイドライン作成では詳細
な検証をしておらず、今後の検討事項として挙げられる。

9. 外部評価結果の反映

(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 参考資料

1) キーワード

breast cancer, fertility preservation, ART(assisted reproductive technology), IVF-ET(in vitro
fertilization and embryo transfer), gonadotropin-releasing hormone(GnRH) agonists, luteinizing
hormone-releasing hormone(LHRH) agonist, birth, QOL, satisfaction, patient preference, decision
conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 妊孕性温存, 生殖医療,
GnRH アゴニスト, LH-RH アゴニスト, 月経再開, 生児獲得率

2) 参考文献

- 1) Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015; 372(10): 923-32. [PMID: 25738668]
- 2) Kim I, Ryu JM, Paik HJ, et al. Fertility rates in young Korean breast cancer patients treated with gonadotropin-releasing hormone and chemotherapy. J Breast Cancer. 2017; 20(1): 91-7. [PMID: 28382099]
- 3) Rodriguez-Wallberg KA, Kieler H, Foukakis T, Li J, Gissler M, Oberg AS, Bergh J, Lundberg FE. Gonadotropin Releasing Hormone agonist (GnRHa) during chemotherapy and post-cancer childbirths - a Nationwide population-based cohort study of 24,922 women diagnosed with cancer in Sweden. EclinicalMedicine. 2023 Dec 7;67:102335. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102335. PMID: 38314058; PMCID: PMC10837528.
- 4) Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al; Anglo Celtic Collaborative Oncology Group and National Cancer Research Institute Trialists. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity

- 1 during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol.* 2017;
2 28(8): 1811-6. [PMID: 28472240]
- 3 5) Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Magnolfi E, Cogoni AA, Mosconi AM, Giordano M, Garrone O,
4 Arpino G, Poggio F, Cinacchi P, Bighin C, Fregatti P, Pronzato P, Blondeaux E, Del Mastro L; GIM
5 study group. *J Natl Cancer Inst.* 2022 Mar 8;114(3):400-408. doi: 10.1093/jnci/djab213. PMID:
6 34850043; PMCID: PMC8902441.
- 7 6) Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing
8 hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant
9 chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(5): 533-8. [PMID: 22231041]
- 10 7) Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A,
11 Teimoori S, Dehghani-Tafti A. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast
12 cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(1):59-61. PMID:
13 24654464.
- 14 8) Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-
15 doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase
16 II randomized trial. *Med Oncol.* 2013;30(3):667. doi: 10.1007/s12032-013-0667-8. Epub 2013 Aug 1.
17 PMID: 23904400.
- 18 9) Wang S, Pei L, Hu T, Jia M, Wang S. Protective effect of goserelin on ovarian reserve during
19 (neo)adjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a prospective cohort study in China.
20 *Hum Reprod.* 2021 Mar 18;36(4):976-986. doi: 10.1093/humrep/deaa349. PMID: 33411897.
- 21 10) Recchia, F., Saggio, G., Amiconi, G., Blasio, A.D., Cesta, A., Candeloro, G. and Rea, S. (2006),
22 Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function
23 and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer*, 106: 514-523.
24 <https://doi.org/10.1002/cncr.21646>
- 25 11) Sinha N, Letourneau JM, Wald K, et al. Antral follicle count recovery in women with menses after
26 treatment with and without gonadotropin-releasing hormone agonist use during chemotherapy for
27 breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35(10): 1861-8. [PMID: 30066303]
- 28 12) 小川昌美, 増田慎三, 山村 順, 他. 若年者乳癌における化学療法中の卵巣機能保持の工夫. 乳癌の
29 臨床. 2009; 24(1): 43-8.
- 30 13) Leonard R, Yellowlees A, Mansi J, Fallowfield L, Jenkins V. The affect of goserelin on the QoL of
31 women having chemotherapy for EBC: Results from the OPTION trial. *Breast.* 2020 Aug;52:122-131.
32 doi: 10.1016/j.breast.2020.05.009. Epub 2020 May 29. PMID: 32505861; PMCID: PMC7303950.
- 33 14) Zhong Y, Lin Y, Cheng X, Huang X, Zhou Y, Mao F, Wang Y, Guan J, Shen S, Xu Y, Peng L, Li Y, Cao
34 X, Sun Q. GnRHa for Ovarian Protection and the Association between AMH and Ovarian Function
35 during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Cancer.* 2019 Jul 10;10(18):4278-4285. doi:
36 10.7150/jca.31859. PMID: 31413747; PMCID: PMC6691711.
- 37 15) Kim J, Kim M, Lee JH, Lee H, Lee SK, Bae SY, Jun SY, Kil WH, Lee JE, Kim SW, Nam SJ. Ovarian
38 function preservation with GnRH agonist in young breast cancer patients: does it impede the effect of

- adjuvant chemotherapy? Breast. 2014 Oct;23(5):670-5. doi: 10.1016/j.breast.2014.07.005. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25088482.
- 16) Kim HJ, Lee MH, Lee JE, Park S, Lee ES, Kang YJ, Shin HN, Kim SI, Lee JH, Im SA, Ahn SH, Lee KS, Sohn J, Kim S, Nam SJ, Han W. Oncologic Safety of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Ovarian Function Protection During Breast Cancer Chemotherapy. Clin Breast Cancer. 2018 Oct;18(5):e1165-e1172. doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.008. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29843988.
- 17) Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, Reinecke J, Smith JF, Tesch M, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782. Epub 2025 Mar 19. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 May 20;43(15):1847. doi: 10.1200/JCO-25-00662. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Aug;43(22):2553. doi: 10.1200/JCO-25-01373. PMID: 40106739.
- 18) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976936.
- 19) ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020 Nov 14;2020(4):hoaa052. doi: 10.1093/hropen/hoaa052. PMID: 33225079; PMCID: PMC7666361.
- 20) 乳癌診療ガイドライン 2022 年 総説 III. 早期乳癌（病期 I - IIIA）（病期 0 以外）に対する治療
- 21) 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版
ISBN 978-4-307-30156-5

3) SR 資料

（掲載準備中）

CQ5. 担がん状態の乳癌患者に対し、調整卵巣刺激を行って採卵することは推奨されるか？

担がん状態の乳癌患者に対し、調整卵巣刺激を行って採卵することは介入と比較対象のいずれかについての条件付きを推奨する。

〔術前化学療法前の患者が妊孕性温存治療を希望する場合、治療前に調整卵巣刺激を行うことを推奨する。手術先行の場合、手術前に調整卵巣刺激を行うかは、正確な情報提供を行い、患者と医療者が協働で意思決定する（shared decision making）ことを推奨する〕

【推奨のタイプ：介入と比較対象のいずれかについての条件付き推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率：76.9%(10/13)】

推奨の解説：調整卵巣刺激を行う場合、乳癌治療の遅れや女性ホルモン値の上昇が懸念される。術前化学療法前の場合、エビデンスは弱いがある有意な遅延の報告や乳癌の予後が悪化する報告はなく推奨される。手術先行の場合は、術後療法開始前に調整卵巣刺激を行うことができるが、採卵を複数回希望する場合など、手術前に調整卵巣刺激を行うことを希望することがある。その場合には、よりエビデンスが限られており、患者にその不確実性を十分に説明して、個々の患者の希望、乳癌の病状、妊孕性温存治療を行う環境などを考慮して実施することを推奨する。

1. CQの背景

乳癌患者が妊孕性温存治療を希望する場合、妊娠の可能性を高めるために、より多くの胚・卵子を希望することが多く、そのためには調整卵巣刺激を行う必要がある。調整卵巣刺激を行う場合、乳癌治療の遅延、女性ホルモン値の上昇、乳癌の予後への影響が懸念される。前回のガイドラインでは、担がん状態＝術前化学療法前として CQ を検討していたが、本ガイドラインでは手術先行の場合に手術前に調整卵巣刺激を行うことについても検討した。卵巣機能の低下により 1 回の調整卵巣刺激では少数の卵子の採取しかできないと予測される場合に手術の前後に調整卵巣刺激を行うことを希望する場合や、妊孕性温存治療施設へのアクセスの状況、手術待機期間などにより、手術前に調整卵巣刺激を希望する可能性が考えられた。

2. アウトカムの設定

本 CQ では妊孕性温存治療を行った群と行わなかった群の 2 群間で、「癌治療までの期間」「エストロゲン値上昇」「生児獲得率」「妊娠率」「乳癌生存率」「乳癌全生存期間」「費用」を評価した。

術前化学療法前のみを対象に妊孕性温存治療を行った場合の予後を検討した研究は少なく、術後化学療法前に行った場合と混在した集団でのサブグループ解析を含めた評価となっている。

3. 採用論文

- 7 編のコホート研究から、
- ・癌治療までの期間
- ・エストロゲン値上昇

- ・生児獲得率
- ・妊娠率
- ・乳癌生存期間
- ・乳癌全生存期間
- ・費用

の7つのアウトカムについて定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 癌治療までの期間

4編のコホート研究を対象として検討を行った。介入群・対照群で差がないとするものは3編^{1)~3)}, 差があるとするものが2編⁴⁾⁵⁾だった。差があるとする Moravek の報告は, 中央値で妊孕性温存治療施行群 35 日と非施行群で 21 日と有意差はあるが臨床的には影響は少ないと結論づけているため, 治療が大幅に遅れることはないと考えられるため, 治療が大幅に遅れることはないと考えられる。ただし患者の割り振りはランダムで行うことはできず, 患者の希望によるため, 対照患者の年齢が有意に高いなど背景に差がある。エビデンスの**確実性は弱**と判断した。

2) エストロゲン値の上昇

2編³⁾⁵⁾のコホート研究を対象として検討を行った。エストロゲン値の上昇があるが, 重要なアウトカムにはされておらず, また対照群は採卵をしていないのでエストロゲン値の比較はできていない。エビデンスの**確実性は No included studies** と判断した。

3) 生児獲得率

2編³⁾⁵⁾のコホート研究を対象として検討を行った。出産の報告があるが, 自然妊娠も含まれており, また妊孕性温存治療が行われているかについての記載はなく, 妊孕性温存治療の効果はわからないと判断した。エビデンスの**確実性は弱または非常に弱**と判断した。

4) 妊娠率

2編³⁾⁵⁾のコホート研究を対象として検討を行った。出産の報告があるが, 自然妊娠も含まれており, また妊孕性温存治療によるものかについての記載はなく, 妊孕性温存治療の効果はわからないと判断した。エビデンスの**確実性は弱または非常に弱**と判断した。

5) 乳癌生存率

3編^{3)~6)}のコホート研究を対象として検討を行った。1編は担がん状態についてサブグループ解析のみだった。3~5年ほどの経過をフォローし生存率またはハザード比が検証されているが, いずれもイベント数は少ないものの妊孕性温存治療が癌の予後に影響を与えないという結果だった。エビデンスの**確実性は弱**と判断した。

6) 乳癌無病生存期間

3 編²⁾⁷⁾⁶⁾のコホート研究を対象として検討を行った。2 編は担がん状態の症例についてはサブグループ解析であるため十分な交絡因子の排除は不可能であった。妊孕性温存治療実施の有無はランダムに振り分けることは不可能で、最終的に患者の希望によるため対照患者は年齢が有意に高く、また出産歴の有無などの患者背景に差がある。しかし、いずれも検討でも妊孕性温存治療が乳癌の無病生存期間に影響を与えないという結果だった。**エビデンスの確実性は弱**と判断した。

7) 費用

費用に関して言及する研究は認めなかった。

5. システマティックレビューのまとめ

7 編のコホート研究から、

- ・ 癌治療までの期間
- ・ エストロゲン値上昇
- ・ 生児獲得率
- ・ 妊娠率
- ・ 乳癌生存期間
- ・ 乳癌全生存期間
- ・ 費用

の 7 つのアウトカムについて検討した。

益：介入群と非介入群で、妊娠率や生児獲得率に統計的な有意差を認めた質の高いエビデンスはなかった。しかし、一般論として、調節卵巣刺激により受精卵（または卵子）が複数個獲得できれば、将来の妊娠の可能性は高くなると考えられる。

害：エストロゲン値の一時的な上昇については比較する研究は認められなかった。治療開始までの遅延は、複数の研究で有意な遅延は報告されておらず、臨床的に大きな問題とはならない可能性が示唆された。また介入によって予後（再発率、生存期間）が有意に悪化するという明確なエビデンスは確認されなかった。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人、産婦人科医 4 人、看護師 1 人、倫理 1 人、経験者 2 人の合計 13 人と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、13 人中 13 人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

挙児希望のある若年乳癌患者にとって、妊孕性温存は将来の QOL に直結する極めて重要な課題である。特に、術前化学療法が必須となる患者では、治療開始前のタイミングでしか実施できない場合があり、臨床現場での判断に明確な指針が求められている。この安全性と妊孕性温存の機会というトレードオ

フを評価する必要があるため、本 CQ は優先順位が高い問題課題であると判断された。基本的に“担当状態＝術前化学療法を受ける患者がその前に採卵する”ということを前提に検討は進んでいたが、手術先行の場合で、手術待機の間の採卵など、この CQ を考えるような臨床場面は他にもあると考えられる。そのような広い母集団と、術前化学療法を受ける患者という限定的な母集団の 2 つでそれぞれの基準の判断が揺れる CQ であった。

望ましい効果（様々）：系統的レビューでは、介入群と非介入群で妊娠率や生児獲得率に統計的な有意差を認めた質の高いエビデンスはなかった。しかし、一般論として、調節卵巣刺激により受精卵（または卵子）が獲得できれば、将来の妊娠の可能性は高くなると考えられる。術前化学療法が必須で、術後に妊孕性温存の機会がない患者にとっては効果が大きい一方、手術先行で術後にも機会がある患者では効果の大きさが異なると議論された。投票では、様々 6 人、中 4 人、小さい 1 人、わずか 1 人、わからない 1 人と意見が分かれた。効果の大きさは一律に評価できず「様々」であるとの結論に至った。

望ましくない効果（小）：介入による望ましくない効果として、主に「乳癌治療開始までの遅延」と「乳癌の予後への影響」が議論された。治療開始までの遅延に関しては、多くの研究で有意な遅延は報告されておらず、臨床的に大きな問題とはならない可能性が示唆された。予後への影響は、介入によって予後（再発率、生存期間）が有意に悪化するという明確なエビデンスは確認されなかった。エストロゲン値の一時的な上昇については、比較する報告はなかったが、近年アロマターゼ阻害薬を併用する方法が標準的となり、その懸念は低減しているとの意見が出された。投票では小さい 7 人、分からない 5 人、様々 1 人であり、「小さい」が最多であったが、「わからない」とする意見もあり判断の不確実性が示された。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

主要なアウトカム（予後、妊娠率など）に関するエビデンスは、主に観察研究から得られたものであり、その質は「弱い」または「非常に弱い」と評価された。これらの研究は、妊孕性温存を希望する患者群と希望しない患者群との間で背景因子に大きな違いがあり、バイアスリスクが高く、CQ の対象に厳密に合致した研究が少ないという非直接性の問題も指摘され、全体的なエビデンスの確実性は低いと判断された。

3) 患者の価値観や意向はどうか

将来子どもをもつことをどの程度重視するかという価値観は、患者個人によって大きく異なるとの認識で一致した。患者委員からは「妊孕性を温存したことによる治療へのモチベーションや安心感は大きい」という意見が出された一方、がん治療を最優先する患者もいるため、価値観は多様であると指摘され、重要なばらつきありと判断された。このため、個々の患者の価値観を尊重した協働意思決定（shared decision making）が重要であると考えられた。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、委員間で意見が分かれ、おそらく介入が優位 7 人、術前化学療法の症例には、おそらく介入が優位だが全体としては様々 6 人であり、一律の評価は困難であると結論づけられた。望ましい効果（挙児の可能性）はそれを希望する患者にとって非常に大きい一方、望ましくない効果（予後悪化など）を裏づける明確なエビデンスは乏しい。このバランス評価は、患者の

病状（特に術前化学療法の要否）や挙児希望の強さによって大きく変動するため、総合的なバランスは「患者によって異なる」と判断された。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果を直接的に分析した研究はないことが確認された。議論では、本介入が主に自費診療であること、一方で不妊治療の保険適用拡大や公的な助成金制度が存在することが共有された。経済的負担が患者の意思決定に影響を与える重要な要素であると認識されたが、詳細な費用対効果分析は行われていなかった。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：担当がん状態の乳癌患者に対し、調節卵巣刺激を行って採卵することは、介入と比較対象のいずれかについての条件付きの推奨する。

本ガイドラインでは担当がん状態＝術前化学療法前に限定せず、手術先行の場合に手術前に調節卵巣刺激を行うことについても検討した。

1 回目投票では「当該介入に対する条件付きの推奨」（介入を行うことを提案する）5 人、「介入と比較対象のいずれかについての条件付きの推奨」8 人（推奨する場合としない場合の両方を記載する）と合意率が 61.5%であったため、推奨に「推奨する条件だけ」記載するのか、それとも「反対や推奨する条件両者」を記載するのかなど、推奨のタイプとその先の推奨についても議論を深めて再度投票を行う方針とした。推奨する条件としては、年齢（妊娠につながる可能性が高い年齢）、リスクベネフィットの理解がある、経済的合理性が挙げられ、2 回目の投票で「当該介入に対する条件付きの推奨」（介入を行うことを提案する）3 人、「介入と比較対象のいずれかについての条件付きの推奨」10 人となり、合計性 76.9%となり採用された。

本 CQ に対するエビデンスの確実性は弱く、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、そして妊孕性に対する価値観は患者によって大きく異なる。また、実行可能性には地域や施設の体制によるばらつきがある。これらの理由から、すべての患者に一律に強く推奨または非推奨とすることは不適切である。したがって、個々の患者の病状、治療方針、挙児への希望の強さ、妊娠率（主に年齢や不妊症の有無による）、価値観を十分に確認し、利益と不利益に関する正確な情報提供を尽くしたうえで、協働で意思決定（shared decision making）を行うべき選択肢であると結論づけられた。このプロセスを重視するという意味で「条件付きの推奨」とすることが妥当であるとした。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO 臨床実践ガイドラインライン（2025 年改訂）⁸⁾では、乳癌患者で術前化学療法前にレトロゾール併用による調節卵巣刺激は乳癌の予後に影響しないと記載している。手術先行の場合に、手術前に調節卵巣刺激を行うことに関しては、記載はなかった。小児・AYA がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでも、関連した記載はなかった。

8. 今後のモニタリング

担当がん状態を「術前化学療法前」と「手術先行で手術前」に分けて検討する必要がある。また妊娠・生児獲得した場合、どのような方法だったか国内レジストリによって検証していく必要がある。

9. 外部評価結果の反映

(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 参考資料

1) キーワード

Breast cancer, fertility preservation, time to chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, ovarian stimulation, QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 妊孕性温存, 生殖医療, 術前化学療法, 調節卵巣刺激, 採卵, 化学療法開始遅延, 化学療法開始までの時間, がんの進行, 担当がん状態

2) 参考文献

- 1) Fertility preservation does not delay the initiation of chemotherapy in breast cancer patients treated with adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy.
D'Hondt C, Vanhoeij M, Van Moer E, Segers I, Fontaine C, Tournaye H, De Vos M. Breast Cancer Res Treat. 2020 Nov;184(2):433-444. doi: 10.1007/s10549-020-05858-1. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32794060
- 2) Long-term safety of controlled ovarian stimulation for fertility preservation before chemotherapy treatment in patients with breast cancer.
Shapira M, Sella T, Safrai M, Villain E, Lifshitz D, Orvieto R, Gal-Yam E, Meirow D. Fertil Steril. 2025 Mar;123(3):477-487. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.014. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39427822
- 3) Risk of recurrence and pregnancy outcomes in young women with breast cancer who do and do not undergo fertility preservation.
Wang Y, Tesch ME, Lim C, Xu YH, Lee S, Perdizet K, Yokom D, Warner E, Roberts J, Lohrisch CA. Breast Cancer Res Treat. 2022 Sep;195(2):201-208. doi: 10.1007/s10549-022-06650-z. Epub 2022 Jul 30. PMID: 3590812
- 4) Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M. Hum Reprod. 2022 May 3;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035. PMID: 35220429
- 5) Predictors and outcomes in breast cancer patients who did or did not pursue fertility preservation.
Moravek MB, Confino R, Lawson AK, Smith KN, Kazer RR, Klock SC, Gradishar WJ, Jeruss JS, Pavone ME. Breast Cancer Res Treat. 2021 Apr;186(2):429-437. doi: 10.1007/s10549-020-06031-4. Epub 2021

Jan 4.PMID: 33392838

- 6) Ovarian stimulation for oocyte vitrification does not modify disease-free survival and overall survival rates in patients with early breast cancer.

Muñoz E, Domingo J, De Castro G, Lorenzo I, García-Velasco JA, Bellver J, Pellicer A, Garrido N.Reprod Biomed Online. 2019 Nov;39(5):860-867. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.07.003. Epub 2019 Jul 10.PMID: 31564650

- 7) Disease-free survival does not differ according to fertility preservation technique for young women with breast cancer.

Sonigo C, Amsellem N, Mayeur A, Laup L, Pistilli B, Delaloge S, Eustache F, Sifer C, Rakrouki S, Benoit A, Peigné M, Grynberg M.Fertil Steril. 2023 Mar;119(3):465-473. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.11.020. Epub 2022 Dec 5.PMID: 36473609

- 8) Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update.

Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, Reinecke J, Smith JF, Tesch M, Wallace WH, Wang ET, Loren AW.J Clin Oncol. 2025 Apr 20;43(12):1488-1515. doi: 10.1200/JCO-24-02782. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40106739

3) SR 資料

(掲載準備中)

CQ6. 挙児希望のためにホルモン療法を中断・再開することは許容されるか？

推奨

乳癌術後のホルモン受容体陽性患者において挙児希望がある場合、ホルモン療法の一時中断・再開を、条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率 100%(12/12)】

推奨の解説：一定期間のホルモン療法施行後に、挙児希望のためにホルモン療法を中断・再開することは、生殖補助医療(ART)によるバイアスなど妊娠率や生児獲得率に関するエビデンスは限られており不確実性が残る。また、長期的な安全性や晩期再発の評価は不十分であり、その点について十分に考慮し、妊娠・出産後の治療再開を前提とした慎重な管理のもとで実施することを推奨する。

1. CQの背景

ホルモン受容体陽性早期乳癌は全乳癌の約 70%を占め、術後内分泌療法は再発抑制に重要である。通常 5 年間の投与が標準とされ、高リスク症例では 10 年間への延長も推奨されている。一方で、閉経前患者に使用されるタモキシフェンには催奇形性が認められており、治療中は避妊が必要である。治療完遂まで妊娠を延期すると、妊孕性の低下や高齢出産のリスク増加が懸念される。

近年は、乳癌診断時点で妊娠・出産を希望する患者が増えていることから、卵子凍結・胚凍結などの妊孕性温存やがん生殖医療が普及し、治療開始前から妊孕性に関するカウンセリングを行う体制も整備されつつあり、ホルモン受容体陽性乳癌では、内分泌療法を中断または遅延して妊娠を試みることを希望される場合がある。

本 CQ では、乳癌術後に挙児希望のため内分泌療法を一定期間中断することについて、再発リスクや予後に与える影響などのエビデンスをもとに検討する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では挙児希望がある患者が、一定期間のホルモン療法施行後に妊娠を試みるためにホルモン療法を一時中断する群と、ホルモン治療を中断しない群の 2 群間で、「乳癌無病生存期間」「乳癌全生存期間」「妊娠率」「生児獲得率」「周産期予後」を評価した。

3. 採用論文

1 編の多施設共同研究とその二次解析，2 編の後方視的研究から，

- ・乳癌無病生存期間
- ・乳癌生存期間
- ・妊娠率
- ・生児獲得率
- ・周産期予後

の 5 つのアウトカムについて定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 乳癌無病生存期間 (DFI)

乳癌無病生存期間について報告した論文は 1 編の前方視的研究とその二次解析, 2 編の後方視的観察研究があり, RCT は存在しない。また, 前方視的研究では対照を外部対照コホートにしており直接比較はできていないこと, また他の後方視的研究では乳癌再発率を算出しているのみで, 統計学的な生存期間の比較はできていない。

POSITIVE 試験¹⁾は前方視的単群介入試験で, 42 歳以下のホルモン受容体陽性乳癌患者が術後内分泌療法を一定期間継続後, 挙児希望により最大 2 年間中断するデザインで行われた。主要評価項目である 3 年 DFS は外部対照 (SOFT/TEXT) と比較して差を認めず, 短期的には治療中断が再発リスクを大きく増加させる可能性は低いと考えられた。ただし追跡期間は中央値 41 カ月と短く, 長期予後は不明である。

Azim ら²⁾のサブ解析では, 妊孕性温存や ART に伴う卵巣刺激の有無で 3 年 BCFI に差を認めず, 再発リスクへの影響は認められなかった。Li ら³⁾の単施設後方視的研究では, ホルモン受容体陽性患者の妊娠群と非妊娠群で DFS・OS に差はなかったが, サブグループ解析では, 内分泌療法 30 カ月以下で中断し妊娠した群では再発率が相対的に高くなる可能性が示唆された。岩端ら⁴⁾の日本の後方視的研究では, 内分泌療法中断 56 例中の再発率は 5.4%であったが, 症例数が限られ効果量の推定は困難であった。研究数は少ないが大規模な前方視的観察研究があることから**エビデンスの確実性は中**とした。

2) 乳癌生存期間 (OS)

レビューした文献において乳癌生存期間に関する記載は認めなかった。

3) 妊娠率

妊娠率について報告した論文は 1 編の前方視的研究と, 1 編の後方視的観察研究があり, RCT は存在しない。POSITIVE 試験では妊娠率は 74% (368/497) で, 生児獲得率や周産期転帰も報告されている。サブ解析では年齢が若いほど妊娠までの期間が短く, 1 年累積妊娠率は<35 歳 63.5%, 35~39 歳 54.3%, 40~42 歳 37.7%であった。また ART の利用は妊娠率の上昇と関連していた (凍結胚移植 OR 2.41)¹⁾。日本の単施設後方視的研究では妊娠率 62.5% (35/56) が報告されているが, ART の積極的利用による治療バイアスや, 妊娠が自己申告であることによる報告バイアスが指摘されているほか, 若年であることが妊娠率に影響する可能性が示唆されている⁴⁾。研究の異質性, 研究数は少なく, バイアスが大きいことから**エビデンスの確実性は弱**とした

4) 生児獲得率

POSITIVE 試験では生児獲得率は 63.8% (317/368 例)¹⁾, 日本の後方視的研究では 48.2% (27/56 例) であった⁴⁾。各国によって ART 導入の体制には差があり, 結果にばらつきがある可能性があると考えられた。研究の異質性, 研究数は少なく, バイアスが大きいことから**エビデンスの確実性は弱**とした。

5) 周産期予後

POSITIVE 試験における妊娠のアウトカムは, 妊娠例 368 例中, 正期産 79.3% (292 例), 早産 7.3% (27 例), 流産は 25.3% (93 例), 中絶は 4.3% (16 例), 胎内死は 0.3% (1 例) であった¹⁾。日本の後

方視的研究では流産率 17.1% (6 例), うち稽留流産 4 例, 異所性妊娠 1 例, 癌再発による人口中絶 1 例であり, 早産に関する記載は認めなかった⁴⁾。周産期予後の定まったアウトカムはなくやや非一貫性があること, またいずれの研究も Healthy Mother Effect を考慮する必要がある。研究の異質性, 研究数は少なく, バイアスが大きいことからエビデンスの確実性は弱とした。

5. システマティックレビューのまとめ

1 編の多施設共同研究とその二次解析, 2 編の後方視的研究から,

- ・乳癌無病生存期間
- ・乳癌全生存期間
- ・妊娠率
- ・生児獲得率
- ・周産期予後

の 5 つのアウトカムについて検討した。

益: POSITIVE 試験では, 妊娠率 74%, 生児獲得率 63.8%と良好な妊娠転帰が報告され, 年齢が若いほど妊娠到達までの期間が短かった。また ART の活用は妊娠率の上昇と関連していた。周産期予後についても重大な合併症の報告はなく, 日本の後方視的研究でも同様の傾向がみられた。

害: POSITIVE 試験では, 3 年 DFS は外部対照との比較で大きな差を認めず, 短期的には内分泌療法の一時中断により DFS・OS が明確に低下する傾向は認められなかった。後方視的研究においても, 妊娠群と非妊娠群で DFS・OS に大きな差は報告されていない。ただし, 追跡期間が比較的短いこと, 後方視的研究では内分泌療法の中断期間や治療内容が異なること, 若年症例が多いなどの背景因子が結果に影響する可能性がある点には留意が必要である。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は, 乳癌治療医 5 人, 産婦人科医 3 人, 看護師 1 人, 倫理 1 人, 患者 2 人ずつの合計 12 人と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果, 経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し, 委員全員の各々の意見を提示したうえで, 13 人中 12 人が議論および投票に参加した。

1) アウトカムの解釈について

ホルモン受容体陽性乳癌患者において, 妊娠・出産のために術後ホルモン療法を中断・再開することは, 若年のホルモン受容体陽性乳癌患者で妊娠希望が一定数存在し, 意思決定が治療予後とライフイベントに直結する重要な課題であることから「優先される事項である」との意見で一致した。

望ましい効果の程度は「中」と判断された。妊娠率・生児獲得率については RCT はなく, POSITIVE 試験（およびサブ解析）と後方視的研究が根拠となっている。妊娠率・生児獲得率は高率である一方, 若年や ART 利用が妊娠率上昇に関与し, 報告・治療バイアスの可能性がある。生児獲得率は施設の ART 体制の差によるばらつきの可能性も指摘された。

望ましくない効果の程度は「小～中」と判断された。DFS に関するエビデンスは POSITIVE 試験とそのサブ解析, ならびに後方視的観察研究に限られ, RCT は存在しない。妊娠を目的とした内分泌療法中

断は短期的には DFS を明確に悪化させないことが示唆される一方、追跡期間が短く長期 DFS/OS の不
確実性が残ること、外部対照を用いるなど直接比較に限界がある点が懸念として挙げられた。また、内分
泌療法の再開が遅れる/再開されない可能性や、内分泌療法開始から 30 カ月未満での中断が予後不良と
なる可能性が示唆された点にも留意が必要である。これらを踏まえ、短期追跡に伴う不確実性はエビデ
ンスの確実性で評価すべきとの意見も含めて検討し、「小～中」とした。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

POSITIVE 試験は単群介入試験であり、現段階で得られている 3 年程度の短期データでは、エビデ
ンスの確実性は「弱」と判断された。一方、5 年・10 年と長期データが蓄積した場合に「中」あるいは「強」
へ引き上げられるのかについて議論が行われたが、Minds マニュアルに基づくと、たとえ 10 年データが
出ても「強」にはならず、基本的には「弱」から「中」までにとどまるとの意見が示された。

ただし、この領域は RCT が困難な状況であり、POSITIVE 試験は直接性の高い前方視的研究で最新の
エビデンスであることから、将来的に 10 年データで予後への悪影響がないことが確認されれば、「中」
と判断する余地がある。今後も POSITIVE 試験の長期結果を継続的にモニタリングし、必要に応じてエ
ビデンスの確実性を更新する方針で合意された。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する研究は抽出されなかった。妊娠を希望するかどうか、どの程度強く希望するか
は、患者の年齢、すでに子どもがいるかどうか、家族構成、将来のライフプラン、病状に対する認識など
に大きく依存し、個人差が極めて大きい。委員からは、「同じ年齢・同じ病期であっても、妊娠に対する
価値観やリスク許容度は大きく異なる」という意見が出され、「ばらつきの可能性あり」となった。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

内分泌療法の中断による短期的な DFS の悪化は認められず、妊娠率や生児獲得率は良好な成績が示さ
れている。周産期予後も大きな問題は報告されておらず、妊娠を希望する患者にとって利益になると考え
られた。一方で、追跡期間が比較的短いことや、後方視的研究では患者背景のばらつきが大きいことか
ら、長期的な再発リスクの評価には慎重な解釈が必要である。これらの望ましい効果と望ましくない効果
を総合的に評価した結果、委員会での投票では全員の合意をもって「おそらく介入が優位である」と判断
された。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する研究は抽出されなかった。内分泌療法は一時中断後に再開されるため、薬剤費用は
標準治療と大きく変わらないと考えられる。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：乳癌術後のホルモン受容体陽性患者において挙児希望がある場合、ホルモン療法の一時中断再
開を、条件付きで推奨する。

POSITIVE 試験を中心とする現時点のエビデンスでは、内分泌療法を一時中断して妊娠・出産を試みることが乳癌の短期予後を明確に悪化させる傾向は認められず、妊娠率や生児獲得率も妥当な範囲で得られていた。周産期予後についても重大な報告はみられず、妊娠希望患者における内分泌療法中断の可否は、個々の再発リスクを踏まえた総合的判断が必要と考えられた。

再発リスクの許容閾値を一律に設定することは困難であり、妊孕性の低下や高齢出産リスクを背景に、妊娠機会と再発リスクとの間には一定の両立困難が存在する点が指摘された。POSITIVE 試験のサブ解析では、治療開始前に妊孕性温存を行った症例の妊娠率は高い一方、中断後に採卵を開始した症例の妊娠率は低く、中断しても妊娠に至らない可能性がある点も重要とされた。また、妊孕性温存を行っていれば妊娠率が担保され得るため、年齢的に標準治療の完遂が許容できる場合には治療完遂後に妊娠を試みる選択肢もあるとされた。

タモキシフェンの休業期間については、POSITIVE 試験では3カ月であったが、現在の国内添付文書では9カ月が推奨されるため、中断後の採卵では休業期間が延長し、中断期間内の妊娠が困難となる可能性が示された。治療開始前に妊孕性温存を行っている場合には休業期間を3カ月となるため、中断期間内の妊娠が現実的になる点も指摘された。

乳癌治療と生殖医療が同一施設で提供される場合には大きな問題とならないが、異なる施設間での治療では連携体制が不可欠である。また、再発リスクが高いと判断される場合であっても、患者側に強い妊娠希望がある場合には、医療者と患者が十分に話し合い、相互の理解と許容のもとで意思決定することが重要であるとされた。「妊娠を試みること」は医療者が許諾の可否を判断する介入ではなく、情報提供と意思決定支援による合意形成のプロセスである点が強調された。

投票では当該介入に対する条件付きの推奨13人（事後投票1人）であり、ホルモン受容体陽性乳癌患者が治療中に妊娠を希望する場合、内分泌療法を一時中断し妊娠を試み、出産後に再開することについて「条件付きの推奨」（12/12 合意形成 100%）とすることで合意が得られた。また参加できなかった委員1人は議論を聞いて条件付き推奨に投票し、合意形成 100%となり、採択された。

条件としては、①妊娠希望時点の再発リスクが高くないこと、②患者が再発リスクと妊娠可能性を十分に理解して意思決定していること、③乳癌治療医と生殖医療担当医の連携体制が整っていること、④妊孕性温存の状況や休業期間を踏まえ、中断期間内の妊娠が現実的か評価すること、が挙げられた。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ESMO のガイドラインでは、ホルモン受容体陽性早期乳癌では原則として5～10年の補助内分泌療法を継続し、治療中の妊娠は避けるべきとする一方で、若年で挙児希望のある患者に対しては、生殖機能温存の選択肢や治療終了後の妊娠可能性を含めたカウンセリングを推奨している。POSITIVE 試験などのエビデンスに基づき、リスクが許容範囲にあり、一定期間（18～24カ月以上）の内分泌療法を完了した若年患者では、妊娠を目的とした一時的な内分泌療法中断・出産後の再開が選択肢となり得る、と記載されている。その際には、腫瘍内科・生殖医療・産婦人科などによる多職種での shared decision making と慎重なフォローアップを必須としており、中断はあくまで条件付きで認められる選択肢と位置づけられている^{5)～7)}。NCCN ガイドラインでも POSITIVE 試験に基づき18～30カ月後の最大2年間の一時中断を「選択肢」として位置づけているが、長期安全性は不明であり個別判断が必要である、としている⁸⁾。小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン（2024年12月改訂 第2版）では、

乳腺 CQ6「挙児希望の乳がん患者に対して、妊娠・分娩を目的とした内分泌療法の中断は許容されるか？」を設定し、乳癌術後で挙児希望がある場合、内分泌療法の中断を条件付きで推奨している。同ガイドラインでは、短期的な乳癌予後の悪化や周産期合併症の増加を示すエビデンスは認められていないが、前方視的コホート研究に基づき、早期乳癌症例が多いことや長期安全性データが不足しているなどの限界があることが解説されている。また、再発リスクや妊孕性は個人差が大きいため、益と害を十分に説明したうえで意思決定が重要であるとされている。

8. 今後のモニタリング

推奨決定会議以降、ESMO2025においてPOSITIVE試験のフォローアップ期間中央値71カ月時点の結果が報告された。5年BCFI（乳癌無病生存）はPOSITIVE試験12.3%、SOFT/TEXT試験13.2%と差は認められず、無遠隔再発率も同等であった。妊娠転帰は良好で、497人中76%が妊娠し、出生児440人の先天異常率は1.8%と一般集団と同程度であった。また、治療前に妊孕性温存を実施していたか否かで5年再発率に差はなく、82%の患者で内分泌療法が再開されていた（ESMO2025）。

一方で、本介入の長期的な安全性については依然として不確実性が残されている。POSITIVE試験は単群前方視的試験であり、長期追跡によるDFS・OSの評価が今後も重要である。また、中断前に内分泌療法を何年行っていたか、中断期間がどの程度であったかが長期再発リスクにどのような影響を及ぼすかについても、さらなる検討が必要である。

これらの点を踏まえると、妊娠希望患者に対する内分泌療法中断の介入は、短期成績は概ね良好であるものの、長期安全性の把握に向けて継続的なデータ蓄積とモニタリング体制が不可欠であると考えられる。

9. 外部評価結果の反映

（外部評価後、修正点があれば追記）

10. 参考資料

1) キーワード

Breast cancer, endocrine therapy, tamoxifen, interruption of treatment, pregnancy, QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 内分泌療法, 治療中断, 治療開始遅延, 妊娠, タモキシフェン

2) 参考文献

- 1) Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruiz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Smith KL, Ferreiro T, Ribí K, Ruddy K, Kammeler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856. PMID:

37133584; PMCID: PMC10358451.

- 2) Azim HA Jr, Niman SM, Partridge AH, Demeestere I, Ruggeri M, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Saetersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruiz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Klar NJ, Spanic T, Ruddy K, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O, Peccatori FA. Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. *J Clin Oncol*. 2024 Aug 10;42(23):2822-2832. doi: 10.1200/JCO.23.02292. Epub 2024 May 29. PMID: 38810178; PMCID: PMC11676606.
- 3) Li Y, Zhang Y, Wang S, Lu S, Song Y, Liu H. The Effect of Subsequent Pregnancy on Prognosis in Young Breast Cancer Patients (≤ 35 Years Old) According to Hormone Receptor Status. *Cancer Manag Res*. 2021 Feb 15;13:1505-1515. doi: 10.2147/CMAR.S290566. PMID: 33623430; PMCID: PMC7894832.
- 4) 岩端 秀之, 洞下 由記, 高江 正道, 伊藤 薫, 中村 健太郎, 鈴木 由妃, 杉下 陽堂, 鈴木 直, 妊娠を希望する若年ホルモン感受性陽性乳がん患者におけるホルモン療法中断の安全性と妊娠転帰に関する検討, 関東連合産科婦人科学会誌, 61(1) : 97-102, 2024
- 5) Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.
- 6) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines †. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1664-1678. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.006. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976936.
- 7) Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA Jr, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Harbeck N, Merschdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Spanic T, Stearns V, Wengström Y, Peccatori F, Pagani O. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):674-696. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.284. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199930.
- 8) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

3) SR 資料

(掲載準備中)

FQ4. 生殖機能温存を希望する患者に対し、術前化学療法は術後化学療法より推奨されるか？

ステートメント

生殖機能温存を希望する乳癌患者に対し、術前化学療法と術後化学療法のどちらが推奨されるかについて、優劣を示すに足る明確な根拠はない。しかし、乳癌診療ガイドラインにおいて HER2 陽性乳癌やトリプルネガティブ乳癌（TNBC）では、特に病理学的完全奏効（pCR）が得られた症例では予後の改善が期待できることなどから、術前化学療法が推奨されている。担がん状態であっても安全性に十分配慮し、治療開始が遅滞なく行えると判断できる場合に限り、調節卵巣刺激による採卵を行い、術前化学療法を行うことは許容される。

1. FQ の背景

生殖機能温存を希望する患者が手術を先行した場合、術後の抗がん剤治療の開始が必要以上に遅延し、予後が悪化することが懸念される。一方、生殖機能温存を希望する患者が術前化学療法を選択し、化学療法前に採卵を実施した場合も、治療開始の遅延が予後に与える影響が懸念されてきた。若年発症で抗がん剤治療が必要と判断されるような場合には、そもそも予後不良とされており、いずれの場合においても可及的速やかに抗がん剤治療が行われることが望ましい。

ホルモン受容体陽性乳癌においては術前化学療法と術後化学療法の予後への影響は同程度とされるが、HER2 陽性乳癌や TNBC においては、術前化学療法により pCR が得られることが、その後の良好な予後予測因子となるとされている。さらに、「乳癌診療ガイドライン」では残存病変に基づいた術後薬物療法の選択が予後を改善するため、術前化学療法が標準治療として推奨されている。本 FQ では、生殖機能温存を希望する患者を対象として、抗がん剤治療を行う時期（術前 vs. 術後）とそのアウトカムについて比較検討を試みた。

2. 解説

生殖機能温存を希望する患者に対し、術前化学療法を受ける乳癌患者と術後化学療法を受ける乳癌患者において、「生児獲得率」「妊娠率」「月経回復率」「乳癌無病生存期間（DFI）」「乳癌生存期間（OS）」をアウトカムとして設定し、システマティックレビューをすべく文献スクリーニングを行った。

今回設定したすべてのアウトカムについて術前化学療法と術後化学療法を直接比較した RCT は認めなかった。今回のシステマティックレビューでは、これらのアウトカムについて術前群と術後群を比較した研究は含まれず、エビデンスの非直接性は高く、バイアスリスクは重大であると判断された。

術前または術後に化学療法を受けた乳癌患者を対象とした研究として、Arran らは後方視的に検討し化学療法後の無月経のリスクについて報告しており¹⁾、Dezellus らは前方視的コホート研究においてタモキシフェン併用の調節卵巣刺激後の月経回復率に関する検討を行っているが²⁾、いずれも化学療法のタイミング別（術前 vs. 術後）の直接比較は行われていなかった。

DFS に関しては Letourneau らによる 1 編の観察研究があった³⁾。しかし、術前化学療法を行った症例を含む妊孕性温存群では、妊孕性非温存群と比較し DFS に差がないという結果であり、術前化学療

法症例と術後化学療法症例の直接比較ではなかった。同様に、Greer らも妊孕性温存の実施が乳癌の再発や生存率に影響を与えないと報告しているが、これも術前化学療法と術後化学療法の直接比較ではない⁴⁾。

さらに、化学療法開始までの期間に関して、術前化学療法症例と術後化学療法症例の直接の比較ではないものの、妊孕性温存が治療開始の遅延をきたさないか検討した観察研究が複数報告されている^{4)~6)}。Letourneau らは術前化学療法を行った症例において、ランダムスタート法を含む妊孕性温存群は非温存群と比較して乳癌の診断日から化学療法開始日までの期間に有意差はないと報告しており⁵⁾、Mailliez らは、化学療法後の卵巣機能回復について検討した中で、調節卵巣刺激の有無は影響しなかったと報告している⁶⁾。また Chien らは調節卵巣刺激を用いても術前化学療法を遅滞なく行えたとしている⁷⁾。

今回のシステマティックレビューの結果から、術前化学療法と術後化学療法のいずれが妊孕性温存希望患者において推奨されるかについて、各アウトカムを直接的に評価することは困難であったため、引き続き FQ として扱うこととした。

術後化学療法と異なり、術前化学療法は担がん状態での治療である点で大きく異なる。がん治療医が術後化学療法よりも術前化学療法を選択する理由は、妊孕性温存に関する要素よりも、サブタイプや薬剤感受性などのがん治療に関する要素のほうが大きい。前述の通り、調節卵巣刺激を用いて術前化学療法を遅滞なく行えたとする報告も認められることから⁵⁾⁷⁾、がん治療上の必要性により術前化学療法が選択される場合であっても、生殖医療医との連携により妊孕性温存は実施可能であると考えられる。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

「小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版」では、BQ2 において薬物療法を予定している乳癌患者が採卵を行う場合の治療開始までの期間について言及されており、術前の採卵のために薬物療法の開始が遅延した症例を対象にしたデータはないと記載されている。また同ガイドラインでは、TNBC においては術後 30 日以内に化学療法を開始することが望ましいという記載もあり、手術先行の場合には術後の妊孕性温存のための期間に限られる可能性がある点に留意が必要である。

ESMO ガイドラインや、ドイツの FertiPROTEKT ネットワークから出されているレビューでは、抗がん剤治療開始まで 2 週間猶予があれば調節卵巣刺激を試みる事が可能であるが、術前化学療法が選択されるような治療が急がれ、2 週間確保できない状況においては、調節卵巣刺激ではなく卵巣組織凍結を考慮することとしている⁸⁾⁹⁾。

4. 参考資料

1) キーワード

Breast cancer, fertility preservation, time to chemotherapy, time to treatment, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 妊孕性温存, 生殖医療, 化学療法開始遅延, 化学療法開始までの時間, 術前化学療法, 術後化学療法

2) 参考文献

- 1) Arran K Turnbull, Samir Patel, Carlos Martinez-Perez, et al. Risk of chemotherapy-related amenorrhoea (CRA) in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Feb;186(1):237-245. [PMID: 33047206]
- 2) A Dezellus, S Mirallie, F Leperlier, et al; Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year follow-up. *Breast.* 2024 Oct;77:103776. [PMID: 39167853]
- 3) Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer.* 2020; 126(3): 487-95. [PMID: 31639215]
- 4) Anna C Greer, Andrea Lanes, Philip D Poorvu, et al. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer.* 2021 Oct 15;127(20):3872-3880. [PMID: 34161610]
- 5) Letourneau JM, Sinha N, Wald K, et al. Random start ovarian stimulation for fertility preservation appears unlikely to delay initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Hum Reprod.* 2017; 32(10): 2123-9. [PMID: 28938748]
- 6) Audrey Mailliez, Pascal Pigny, Emilie Bogart, et al. Is ovarian recovery after chemotherapy in young patients with early breast cancer influenced by controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation or tumor characteristics? Results of a prospective study in 126 patients. *Int J Cancer.* 2022 Jun 1;150(11):1850-1860. [PMID: 35038360]
- 7) Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 165(1): 151-9. [PMID: 28503722]
- 8) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1664-78. [PMID: 32976936]
- 9) Schüring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. part I: indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(1): 241-55. [PMID: 29177593]

FQ5. 術後放射線治療中の採卵は安全か？

ステートメント

拳児希望の乳癌患者に対する術後放射線治療中の採卵は推奨されず、放射線照射開始前に行うか標準的な全乳房放射線治療後に適切な期間をおいて行う。

1. FQの背景

乳房全切除術を含む腫瘍切除を受けた場合でも、腫瘍径が大きい場合や腋窩リンパ節に転移があった場合には、術後に放射線照射を行うことによって乳癌の再発率を低下させることが期待できる。本 FQ では術後放射線治療中の採卵は安全かについて解説する。

2. 解説

術後放射線治療は、乳癌の局所再発を防ぐために、乳房温存療法（乳房温存術＋放射線治療）の一環として、または局所再発率の高い乳房全切除術後に行われる。腫瘍学的予後として、術後放射線照射中に排卵誘発を行った場合のエストロゲン上昇等によるがん再発のリスクは不明である。また、術後放射線照射中に排卵誘発を行った場合、放射線照射後に排卵誘発を行った場合と比較したがん再発のリスクも不明である。一方、妊娠初期の乳癌患者に乳房温存手術を計画する場合、術後放射線療法が 6 カ月以上の遅れは局所再発のリスクを高める可能性が報告されている¹⁾。

術後放射線照射中に排卵誘発を行った場合、内部散乱によって卵巣や子宮に到達する放射線による影響を考慮する必要がある。50Gy（1 日 2 Gy）の全乳房照射を 3D 照射とヘリカル強度変調放射線治療（IMRT）による卵巣の被曝線量をシミュレーションで検討した報告では、3D 照射では検出感度以下であったが、ヘリカル強度変調放射線治療（IMRT）では照射と同側卵巣の線量中央値が 12c（センチ）Gy で、照射と反対側卵巣の線量中央値が 8cGy であった²⁾。この線量は、同じく 50 Gy の標準照射を妊娠中に行った場合の影響を検討したファントムモデルを用いた胎児線量（「BQ10：妊娠中の乳癌患者に放射線治療は推奨されるか？」参照）の検討と同等である。この線量は、卵巣機能不全、周産期予後低下を呈する線量や妊娠時の発生毒性を生じる線量と比較して少ない^{3)~5)}。

術後放射線照射中に排卵誘発を行った場合、行わなかった場合に対する先天異常、早産、低出生体重児などの周産期リスクを直接比較した検討は認められない。関連するエビデンスとしては、術後放射線照射終了後に排卵誘発を行った場合でも、化学療法や化学療法と同時施行の放射線照射終了後 1 年以内の妊娠では、早産や低出生体重児のリスク増加がそれぞれリスク比で 1.9 (95%CI: 1.3-2.7) と 2.4 (95%CI: 1.6-3.6) と報告されており、放射線照射によるリスク増加が認められる⁶⁾。この研究コホートでは 2 年以上ではリスクの増加は認めず、乳癌患者に限っては 1 年以上経過していればリスク増加がなかった。

遺伝毒性を鑑みた場合の DNA 損傷に関する安全な閾値線量は存在せず、少量でも DNA 損傷が生じる可能性がある。よって安全性を考慮した場合、妊孕性温存を目的とした排卵誘発は放射線照射開始前の術後 6 カ月以内に行うか、放射線照射終了後の少なくとも 1 年は経過した後に実施することが望ましい。緊急性を要し、照射中、もしくは照射終了後早期の排卵誘発を行う場合には、照射部位が子宮から十分に離れていることを確認し、患者と多職種の医療従事者間での話し合いによる (shared decision making;

SDM) による意思決定支援のもとに実施する。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO, ESMO, ESHRE, JSCO など、関連するガイドラインの記載は認めなかった。

4. 参考資料

1) キーワード

英語 : breast cancer, fertility preservation, during radiation therapy, egg retrieval, DNA damage in the oocyte, reproductive toxicity

患者の希望 : QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済 : cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Chen, Z., et al., The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol*, 2008. 87(1): p. 3-16.
- 2) Aral, İ.P., et al., Evaluation of Ovary Radiation Dose in Breast Cancer Radiotherapy with Modern Techniques: A Prospective Pilot Study. *CEOG*, 2024. 51(6): p. 138-null.
- 3) Kal, H.B. and H. Struikmans, Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*, 2005. 6(5): p. 328-33.
- 4) Wallace, W.H., et al., Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(3): p. 738-44.
- 5) Critchley, H.O. and W.H. Wallace, Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005(34): p. 64-8.
- 6) Hartnett, K.P., et al., Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*, 2018. 124(22): p. 4401-4407.

1
2
3
4
5
6
7
8

3章. 乳癌治療後の妊娠・周産期管理について

1 総論 乳癌患者の妊娠・出産の管理, そして転移の有無や晩期合併症について

本章では乳癌治療後の患者が妊娠を希望する際、ならびに妊娠中や出産後に生じ得る臨床的な疑問を扱う。癌治療後の患者が妊娠を試みる場合には、多面的な配慮が必要となる。具体的には、妊娠や授乳が乳癌の再発リスクに影響を及ぼす可能性が懸念される一方で、乳癌治療が胎児ならびに周産期合併症のリスクに及ぼす影響も考慮する必要がある。また、癌治療後の再発リスクを個別に考慮しつつ妊娠許可の時期を検討する必要がある他、妊娠中には乳癌治療後のフォローアップが不十分となる恐れがある。これら諸問題には慎重な対応を要する一方で、あまりにリスクを過大評価することによって、本来安全に妊娠できる可能性がある患者の妊娠の機会を奪うことは極力避けるべきである。日本癌治療学会編「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年版」においても、標準治療を終了した乳癌患者が自然妊娠を希望した場合、これを容認することを条件付きで推奨している¹⁾。ただし、この根拠となるエビデンスを参照する際には「ヘルシーマザーエフェクト」すなわち、より健康状態の良い患者が妊娠することによって、様々な交絡因子が良好な予後に寄与する効果などにも注意を払う必要がある。また、日本乳癌学会編『乳癌診療ガイドライン 2022 年版』には、妊娠期乳癌に関しては予後不良とは結論づけられないものの、授乳期の乳癌に関してはほぼ確実に予後不良であると記載されている²⁾。妊娠関連乳癌は診断の遅れにより進行した状態で発見されることが多々あることから、乳癌治療医と産婦人科医や助産師との連携を深めることが必要であり、それは乳癌治療を終えた患者が妊娠を企図する際にも同様である。

妊孕性温存治療を行った患者であっても、癌治療後に妊娠を希望する際には必ずしも凍結した卵子や胚を活用するとは限らず、自然妊娠を試みる場合がある。一方で、乳癌治療や時間経過に伴う卵巢機能低下のために、新たに不妊治療として生殖補助医療を受ける可能性もある。調節卵巢刺激を含む採卵を行う場合には、妊孕性温存の際と同様に非生理的な内分泌環境が乳癌の再発に及ぼす潜在的な影響を念頭に置く必要がある。このような現状を鑑みて、本章では CQ として乳癌治療後の妊娠と、不妊治療としての生殖補助医療の安全性について取り上げた。

乳癌患者が初期治療を終了した場合のフォローアップに関しては、一般的には適度な間隔の問診、視触診やマンモグラフィ、ならびに超音波検査が推奨されており、妊娠を希望する患者においてもその必要性は同等である。しかし、妊娠した場合には乳管や腺葉の過形成、水分量の増加や間質脂肪の減少などによりマンモグラフィや超音波検査の結果に影響を受けることに留意する必要がある。さらに、マンモグラフィや胸部 X 線、CT 検査をはじめとする画像検索においては、胎児被曝が問題となるが、そのリスクを過剰に見積もり、本来必要であるフォローアップ検査が行われない事態も避ける必要がある。

前述の『乳癌診療ガイドライン 2022 年版』では、Stage I・II 乳癌術後に関しては、定期診察とマンモグラフィに加えて様々な画像診断を加え慎重なフォローアップを行っても、無症状で見つかる再発病変が増えるものの、生存率を改善しないことから、「無症候性で遠隔転移の兆候がない Stage I・II 乳癌術後に定期的な全身画像検査を行わないこと」を勧めている²⁾。一方で、近年は乳癌のサブタイプを踏まえた再発リスクの考慮や個別治療化が重要視されており、『画像診断ガイドライン 2021 年版』（日本医学放射線学会編）では、解剖学的病期 I・II 期の乳癌術後では定期的な全身画像検査を行わないことが勧められるが、サーベイランスの方法は乳癌サブタイプを考慮したうえで患者毎に決定することが望ましい

と記載されている³⁾。再発リスクの評価は生殖医療を担う医師には判断が困難な場合も多いことから、乳癌治療医と生殖医療の担当医が密に連携をとり妊娠に向けて取り組むことが望ましい。なお、The European Society of Gynecological Cancer の妊娠期乳癌に関するコンセンサスミーティングでは「ステージングの結果によって、その後の治療が変更される可能性があるならば、ステージングすべきである」としており⁴⁾、また妊孕性温存に関する総説においても「妊孕性温存を用いて妊娠を試みる前に無再発であることを確認すべきである」と記されている⁵⁾。よって、妊娠中におけるフォローアップ検査の制限などを考慮すると、妊娠企図時にもあらかじめ遠隔転移のスクリーニング検査を行うことは容認されるものと思われる。一方で、転移・再発乳癌の患者においては原則として継続的な薬物療法が必要であり、妊娠企図から分娩まで薬物療法を中断することは、母体だけでなく児の安全も保障できるものではない。そのため、「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年版」では、これら患者には情報提供を適切に行うべきではあるが、妊孕性温存療法の実施には慎重な判断が望まれると記載されており¹⁾、妊娠に向けた治療に関しても同様である。

なお、妊娠企図にあたり留意すべきはがんの再発だけではなく、妊娠中および分娩後の母児の健康にも十分に配慮する必要がある。European Society of Human Reproduction and Embryology のガイドラインでは、アンスラサイクリン投与歴のある患者での心機能など、妊娠前に母体の健康状態を確認することが推奨されている⁶⁾。また、近年は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を含む様々な薬剤が新たに使用されるようになり、心毒性や甲状腺機能異常など、それぞれの副作用に応じた配慮が必要になる⁷⁾。妊娠中の検査や周産期の管理、授乳に關しての臨床的疑問については、本章の BQ で扱う。

参考文献

- 1) 日本癌治療学会編. 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年版. 金原出版株式会社, 2024
- 2) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版. 疫学・診断.
<https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/t/> (2025/11/20 アクセス)
- 3) 日本医学放射線学会編. 画像診断ガイドライン 2021 年版. 金原出版株式会社, 2021
- 4) Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 2010; 46(18): 3158-68. [PMID: 20932740]
- 5) Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med. 2009; 370(9): 902-11. [PMID: 19246362]
- 6) ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; RA Anderson, F Amant, D Braat, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020(4): hoaa052. [PMID: 33225079]
- 7) Kozlovsky NM, Partridge AH, Sella T. Pregnancy after breast cancer: latest evidence and practical considerations. Ther Adv Med Oncol. 2025;17:17588359251346648. [PMID: 40538639]

BQ5. 乳癌治療が終了した乳癌患者が妊娠した場合, 乳癌フォローアップ検査を行うことは推奨されるか？

ステートメント

乳癌治療が終了した乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査として, 問診・視触診は勧められ, マンモグラフィと乳房超音波検査については施行を考慮してよい。ただし再発を疑う場合は他の検査についても適応を考慮し許容される範囲内で検査を検討する。

1. BQの背景

乳癌初期治療が終了した乳癌患者が妊娠した場合の, 妊娠中に行う乳癌フォローアップ検査のエビデンスは存在しない。一般的乳癌の初期治療後フォローアップとして, 本邦¹⁾や海外²⁾³⁾の乳癌診療ガイドラインでは, 適切な間隔の問診・視触診と定期的なマンモグラフィは強く推奨され, 必要に応じて超音波検査や乳房MRI検査の追加が有用であることが示唆されている。一方, 妊娠中に電離放射線を用いた診断画像検査が必要となる場合は, 「合理的に達成可能な限り低い線量」(as low as reasonably achievable; ALARA)の原則⁴⁾に従い, 胎児への被曝を最小限に抑えることが求められる。本BQでは妊娠中の乳房画像診断についてのガイドラインをもとに, 妊娠中の乳房の変化, 胎児への電離放射線被曝リスク等に考慮しながら乳癌フォローアップ検査の介入について概説する。

2. 解説

1) 問診・視触診

初期治療後, 定期的な問診・視触診とマンモグラフィのみのフォローアップを行う群と, それらに他の画像検査や血液検査も加えてフォローアップする群とを比較した2つの前方視的臨床試験が行われた^{5)~7)}。その結果, 追加検査は転移再発巣の早期発見につながるが生存率は改善しないことが示され, 初期治療後の定期フォローアップは問診・視触診とマンモグラフィのみの推奨となっている。

問診・視触診は, 初期治療後3年間は3~6カ月毎, その後2年間は6~12カ月毎, それ以降は1年毎が推奨されている^{1)~3)}。妊娠期においても妊娠による乳房の変化に配慮しながら問診・視触診を行うことが勧められる。

2) マンモグラフィ

本邦および海外のガイドラインで, 年1回のマンモグラフィは問診・視触診とならび, 初期治療後の定期フォローアップとして推奨されている^{1)~3)}。妊娠中のマンモグラフィによる胎児被曝量は0.03mGy未満であり, 50mGy以下では催奇形性の影響は示されていない⁸⁾。妊娠中でもマンモグラフィは適切な腹部遮蔽を用いれば施行可能である⁹⁾。妊娠中は乳管や腺葉の過形成, 水分量の増加や間質脂肪の減少によりマンモグラフィで乳房の濃度を上昇させると考えられている¹⁰⁾が, 妊娠中はほとんどが高濃度乳房を呈するという報告もあり¹¹⁾, 妊娠期乳癌に対するマンモグラフィの感度は72~100%と報告されている^{10)~12)}。妊娠中および授乳中の腫瘍性病変に対する感度は超音波検査より劣るが, 石灰化や非対称性所見などの情報が得られる。よって, 適切な遮蔽下においてマンモグラフィは妊娠中の乳癌フォローアップ検査として安全かつ効果的に施行できると考えられる。

被曝量については BQ8 を参照。

3) 超音波検査

本邦のガイドラインにおいて、術後の局所再発や対側乳癌の早期発見のために、定期的なマンモグラフィ検査に乳房超音波検査を追加して行われることが望ましいとされている¹⁾。現時点では、妊娠中の乳房超音波スクリーニングを前方視的に評価する研究報告はないが、妊娠期乳癌の診断において超音波検査が最も高い感度を有していること^{10)~13)}や、電離放射線被曝や造影剤曝露の問題がなく低コストで行えるモダリティであることより、補助的なスクリーニング法として第一選択として用いることができる。ただし妊娠中の乳房超音波検査では、線維腺組織の増殖により低エコーで不均一となること¹⁰⁾¹⁴⁾、一部の乳癌では典型的な良性病変の特徴画像を呈する場合があること⁹⁾¹⁵⁾に留意する必要がある。

肝臓超音波検査も被曝の問題なく行える検査であるが、無症状患者に対する定期的な検査の有用性を示した研究は存在しない¹⁾。

4) MRI

本邦のガイドラインにおいて、術後の対側乳癌の早期発見に乳房 MRI が有用であり一定の条件下において考慮するとされている¹⁾。電離放射線被曝がないことから、妊娠中の画像検査として MRI 検査自体は使用可能だが、妊娠中にガドリニウムが胎盤を通過することによる胎児への安全性は不明であるため、乳房造影 MRI 検査は妊婦には推奨されていない⁹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。拡散強調画像 (DWI) はガドリニウム造影剤投与の代替¹⁴⁾だけでなく、骨転移が疑われる場合の骨シンチグラフィの代替画像検査としても利用可能である¹⁷⁾。

頭部 MRI 検査については、無症候性脳転移のスクリーニングによる生存率の改善が認められていないこと¹⁾や造影剤の曝露の問題から、妊娠中のスクリーニング検査としては勧められない。

5) X線

初期治療後、定期的な胸部 X 線検査による生存率の改善を示した研究はない。症状発現時に限りて施行することにより医療費が削減された報告がある¹⁸⁾。妊娠期において、頭部、頸部、胸部、四肢の診断用 X 線検査による胎児への被曝量は 0.01mGy 未満であり、胎児への有害な結果との関連性についての報告は認められない。臨床的に必要と判断される場合は、妊娠中でも実施である¹⁶⁾。

被曝量については BQ8 を参照。

6) 胸腹部 CT

初期治療後の定期的な胸腹部 CT 検査による有用性を示した研究がないことや、胎児への被曝の問題により妊娠中のスクリーニング検査としては勧められない。しかし、悪性所見を疑う場合や生命を脅かす状況では CT 検査が必要になることがあり、特に腹部へは低線量 CT の使用なども考慮される¹⁴⁾。CT 検査では、子宮と胎児への線量の大部分は内部散乱によるものであるため、妊娠中の腹部遮蔽は推奨されていない¹⁹⁾。

被曝量については BQ8 を参照。

7) 骨シンチグラフィ, FDG-PET

初期治療後の定期的な核医学検査による有用性を示した研究がないことや、放射性トレーサーが母体臓器に蓄積するだけでなく胎盤を通過して胎児への放射線被曝が生じることから、妊娠中のスクリーニング検査としては推奨されない¹⁶⁾²⁰⁾。妊娠中の核医学検査については、安全性に関するエビデンスは限定的であり、他の画像検査が利用できないときや確定診断が得られないとき、担がん状態などリスクとベネフィットを比較検討したうえでやむを得ない場合に限られ、放射性物質の滞留を避けるために膀胱カテーテルを留置する方法や線量低減技術により胎児被曝をさらに低減させることが求められる¹⁶⁾。

被曝量については BQ8 を参照。

8) 血清腫瘍マーカー

一般の乳癌術後において、腫瘍マーカーは再発診断に有用であることが示されている一方で、生存率や費用等においては有用性を示す研究は存在しない¹⁾。また、妊娠中は生理的变化により腫瘍マーカーが変動して感度・特異度が低下するため¹⁶⁾²¹⁾、妊娠時期によっては判定に困難を要し、妊娠中のスクリーニング検査としては勧められない。腫瘍マーカー検査を実施する場合は、結果を慎重に解釈し他の評価と併せて判断すべきである¹⁶⁾。

9) その他

心毒性のリスクがある治療を受けたことがある場合、心エコー図検査による心機能のフォローアップが必要である²⁾³⁾²²⁾。乳癌では心毒性をきたしうる治療として、左胸壁の放射線治療、アントラサイクリン系抗癌薬や抗 HER2 薬の他、近年では免疫チェックポイント阻害薬による心筋障害も挙げられる。特にアントラサイクリンによる治療歴がある場合は、妊娠により循環血液量が増加し容量負荷が増すと周産期心筋症のリスクが上昇することを示唆する報告もあり²³⁾、潜在性心機能障害の状態でも循環器医の介入が望ましい²²⁾。

以上より、乳癌治療が終了した乳癌患者の妊娠中乳癌フォローアップ検査として、問診・視触診は勧められ、マンモグラフィと乳房超音波検査については施行を考慮してよい。ただし再発を疑うような症状が出現した場合は、他のフォローアップ検査について検査方法と適応を考慮し、許容される適切な検査を行う⁹⁾¹⁶⁾。

3. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer, breast screening, pregnancy

患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済：cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 Ver.5, 検診・画像診断, 5 術後フォローアップ, 転移・再発乳癌のモニタリング.

- 1 https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/k_index/s5/ (2025/12 アクセス)
- 2 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer; Version5.2025. Invasive Breast
3 Cancer. Surveillance/Follow-up.
4 <https://www.nccn.org/> (2025/12 アクセス)
- 5 3) Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,
6 treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024; 35(2): 159-82. [PMID: 38101773]
- 7 4) American Institute of Ultrasound in Medicine: As Low as Reasonably Achievable (ALARA) Principle.
8 American Institute of Ultrasound in Medicine Website, 2020.
9 [https://www.aium.org/resources/official-statements/view/as-low-as-reasonably-achievable-\(alara\)-](https://www.aium.org/resources/official-statements/view/as-low-as-reasonably-achievable-(alara)-principle)
10 principle (2025/12 アクセス)
- 11 5) Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A
12 multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. (No authors listed) JAMA. 1994;
13 271(20): 1587-92. [PMID: 8182811]
- 14 6) Del Turco MR, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary
15 breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up.
16 JAMA. 1994; 271(20): 1593-7. [PMID: 7848404]
- 17 7) Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer:
18 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up.
19 JAMA. 1999; 281(17): 1586. [PMID: 10235147]
- 20 8) Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical
21 imaging during pregnancy and lactation. Radiographics. 2012; 32(3): 897-911. [PMID: 22403117]
- 22 9) Expert Panel on Breast Imaging; Salkowski LR, Lewin AA, Weinstein SP, et al. ACR Appropriateness
23 Criteria® Breast Imaging During Pregnancy. J Am Coll Radiol. 2025; 22(11S): S492-507. [PMID:
24 41193040]
- 25 10) Peterson MS, Gegios AR, Elezaby MA, et al. Breast Imaging and Intervention during Pregnancy and
26 Lactation. Radiographics. 2023; 43(10): e230014. [PMID: 37708073]
- 27 11) Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound
28 during pregnancy and lactation. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196(3): 716-22. [PMID: 21343518]
- 29 12) Weber BW, Mao L, Salem K, et al. Performance of Diagnostic Breast Imaging in Symptomatic
30 Pregnant and Lactating Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. Radiol Imaging Cancer. 2025;
31 7(3): e240281. [PMID: 40445098]
- 32 13) Vashi R, Hooley R, Butler R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging
33 modalities and pregnancy-associated breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2013; 200(2): 321-8.
34 [PMID: 23345353]
- 35 14) Jha P, Pöder L, Glanc P, et al. Imaging Cancer in Pregnancy. Radiographics. 2022; 42(5):1494-
36 513. [PMID: 35839139]
- 37 15) Langer A, Mohallem M, Stevens D, et al: A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast
38 cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. Diagn Interv

- 1 16) Imaging 95:435-441, 2014
- 2 17) Loren AW, Lacchetti C, Amant F, et al. Management of Cancer During Pregnancy: ASCO Guideline.
- 3 J Clin Oncol. 2026; 44(3): 200-51. [PMID: 41380115]
- 4 18) Vandecaveye V, Amant F, Lecouvet F, et al. Imaging modalities in pregnant cancer patients. Int J
- 5 Gynecol Cancer. 2021; 31: 423-31. [PMID: 33649009]
- 6 19) Kokko R, Hakama M, Holli K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a
- 7 randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2003; 81(1): 33-9. [PMID: 14531495]
- 8 20) ACR-SPR Practice Parameter for Imaging Pregnant or Potentially Pregnant Adolescents and Women
- 9 with Ionizing Radiation. [https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-](https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-parameters/pregnant-pts.pdf)
- 10 21) parameters/pregnant-pts.pdf. Published 2023. (2025/12 アクセス)
- 11 22) Roesch E, Maggiotto A, Valente SA. Multidisciplinary Management of Pregnancy-Associated Breast
- 12 Cancer. JCO Oncol Pract. 2025; 21(3): 313-21. [PMID: 39383485]
- 13 23) 森久仁子, 土橋一慶, 植木 實, 他. 妊婦・褥婦の乳がん検診における血清乳癌腫瘍マーカーの位置
- 14 づけー乳癌治療後妊娠例での検討ー. 日乳癌検診学会誌. 2005; 14(1): 81-5.
- 15 24) 日本臨床腫瘍学会・日本腫瘍循環器学会編. Onco-cardiology ガイドライン 総説 5「がん治療後の心
- 16 機能マネジメント」に関して. 2023, 南光堂, 東京.
- 17 25) Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, et al. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac
- 18 dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. Cancers (Basel).
- 19 2019; 11(8): 1046. [PMID: 31344922]
- 20

BQ6. 乳癌経験者が妊娠した場合の周産期管理に、特別な配慮は必要か？

ステートメント

乳癌治療後の妊娠・出産では乳癌診断後 2 年以内に妊娠した場合、早産・帝王切開術・低出生体重児（2,500g 未満）となる可能性が、乳癌治療歴がない場合に比して高いことが複数の文献で報告されている。また妊娠時に母体が高齢である、内科疾患を伴う、多胎妊娠であることが多く、周産期合併症のリスクが上昇する可能性がある。以上から乳癌経験者が妊娠した場合、周産期に特別な配慮が必要である。

1. BQ の背景

乳癌治療後に妊娠した場合、治療による母体や児への影響は妊娠の時期や治療内容によって異なり、乳癌治療後に妊娠した際に特に注意する点を解説する。

2. 解説

1) 乳癌治療後の妊娠の時期の影響

乳癌診断後 2 年以内、特に 1 年以内に妊娠した場合、早産率と分娩方法が帝王切開術となる可能性が高くなるとする報告が複数ある。乳癌の既往があると、密なモニタリングを行うことが影響していると推測されているが、要因ははっきりしていない¹⁾²⁾。乳癌治療後、どのくらいの時期から妊娠を試みるか、乳癌治療医と話し合っておくことは重要である。

2) 乳癌治療による児への影響

乳癌診断後に妊娠した場合、低出生体重児（2,500g 未満）となる可能性が、乳癌治療歴のない場合に比して高くなることが複数の文献で報告されている²⁾³⁾。一因として乳癌治療後の妊娠時に母体が高齢であること、内科疾患を伴っていること、不妊治療が影響している可能性も指摘されている⁴⁾⁵⁾。また乳癌治療後に出生した児に先天異常を伴う可能性は、乳癌治療後に出生した児のほうが、がん治療歴がない人より高くなるとする報告はあるが、わずかだった³⁾。

3) 乳癌治療による母体への影響

妊娠中、母体の循環血液量が非妊娠時に比較して最大 1.4～1.5 倍になり、分娩後には急激に減少するため心血管系に負荷がかかる。そのため、心機能に影響する可能性があるアンスラサイクリン系薬剤投与、胸部放射線治療等を行った場合、心不全兆候に注意が必要である。心毒性のある治療を行った既往のある女性のうち約 30%が妊娠中にうっ血性心不全を発症したとする報告がある⁶⁾。

4) 乳癌治療後の早産を防ぐには

早産の原因に関する研究は様々なものがあるが、がん治療歴のある場合に早産になった患者を調査したところ、より若い人（25 歳未満）、妊娠初期に出生前ケア（＝prenatal care、医療者による妊娠中の健康的な過ごし方や妊娠に伴う母体の身体的・精神的変化の説明、妊娠中や分娩時に問題が起こりそうにないか産科的リスク因子の評価をする等を行う）を受けていないことが、早産のリスク因子であった⁷⁾。一

方で前述の通り、妊娠時に母体が高齢であること、内科疾患を伴っていること、不妊治療歴があることも影響している可能性もあり、乳癌治療後であることも含めて、リスク因子を把握し、妊娠初期の適切な時期に産科を受診し、医療者に正確な治療歴を伝えることが重要である。

3. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer, perinatal management

患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済：cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Pregnancy Outcomes in Survivors of Adolescent and Young Adult Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. Nathoo A, et al. J Obstet Gynaecol Can. 2024 ;46(10):102638 PMID: 39154661
- 2) Obstetric and perinatal outcomes in women with previous breast cancer: a nationwide study of singleton births 1973-2017. Gkekou L et al. Hum Reprod Open. 2024 May 4;2024(2): hoae027. PMID: 38784055
- 3) Obstetrical outcomes in women with history of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. D'Ambrosio V et al. Breast Cancer Res Treat. 2019 ;178(3):485-492. PMID: 31451975
- 4) Obstetric complications at time of delivery amongst breast cancer survivors: A population-based cohort study. Kaidar-Person O et al. Breast. 2022 ;62:170-178. PMID: 35219114
- 5) Pregnancy outcomes in children, adolescents, and young adults that survived cancer: A nationwide survey in Japan. Yasuoka T et al. J Obstet Gynaecol Res. 2021 ;47(9):3352-3361. PMID: 34155729
- 6) Maternal Cardiovascular Outcomes of Pregnancy in Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. Bansal N, et al. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(11):373. PMID: 36354772
- 7) Anderson C, Smitherman AB, Engel SM, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for preterm delivery among adolescent and young adult cancer survivors. Cancer Causes Control. 2018; 29(2): 289-95. [PMID: 29196836]

BQ7. 乳癌治療後の母乳による授乳は安全か？

ステートメント

乳癌治療後の母乳による授乳が、乳癌の再発や異時多発乳癌の発症リスクを増加させるエビデンスはない。授乳が児の健康リスクをもたらすエビデンスもない。癌薬物療法を行っていない場合には母乳育児を支援することが可能である。乳房温存手術後には、患側乳房からの授乳は、十分な授乳に至らない例が多く、対側乳房による授乳を主体となる。

1. BQ の背景

若年乳癌症例においては、乳癌治療後に妊娠・出産が可能となる症例がある。授乳とは、乳汁（母乳または育児用ミルク）を子どもに与えることであり、授乳は子どもに栄養素等を与えるとともに、母子・親子の絆を深め、子どもの心身の健やかな成長・発達を促すうえで極めて重要とされる¹⁾。一般的に母乳による授乳（母乳育児）は乳児に最適な成分で少ない代謝負担、乳幼児の感染症リスク低下、母子関係の良好な形成、出産後の母体の回復促進等、多くのメリットがあることが知られている。世界保健機関（WHO）は乳児は生後 6 カ月間は完全母乳授乳を推奨し、その後、補完食の導入とともに少なくとも 2 年間、母乳授乳の継続を推奨している。乳癌患者の出産後における母乳による授乳について解説する。

2. 解 説

1) がん治療後に母乳による授乳が可能か

乳癌治療後に母乳による授乳を行う場合には、化学療法、内分泌療法、分子標的治療等の薬物療法は実施していないことが前提となる。

（1）温存術後の患側乳房による授乳

若年症例では整容性の保持のため、温存術が選択される場合も多い。温存術後は乳房温存療法として、通常、放射線治療が実施されるが、これに伴い腺組織の萎縮をきたし、乳汁分泌能の低下を生じる。また乳房の硬化により、児による吸いつき困難や授乳時の疼痛増強を生じる場合もある。温存手術後は 34% の症例で乳汁分泌が確認されたという報告があるが、分泌量が少なく、母乳による授乳に至らなかった症例もあるとされる²⁾。別の報告では 21 症例の 28 出産後、55.6% で乳汁分泌あり、38.9% では乳汁分泌なし、5.5% は不明であった。また、放射線治療を含む乳房温存療法を行った 10 症例のうち、8 症例では著しい乳汁分泌量の減少が報告されている³⁾。乳輪乳頭近傍の皮膚切開、病変の存在位置、放射線治療の照射量や照射法等が温存乳房の乳汁分泌に影響することが知られている。

（2）乳癌治療後の対側（健側）乳房による授乳

患側乳房への術後放射線治療も含め、乳癌治療による対側乳房の授乳への影響はないとされる。また、児にとっては片側からの授乳により十分な栄養供給は可能である⁴⁾。

2) がん治療後の母乳育児が乳癌の再発に影響があるか

ホルモン受容体陽性乳癌においては、妊娠・出産・授乳に伴う乳房局所のエストロゲンレベル高値が乳癌再発に寄与しないかの懸念があるが、標準治療後であれば予後に影響しないと考えられている。母乳に

よる授乳との関連においては、乳癌治療後に出産し、授乳を行った症例に関する報告は限られている。IBCSG による報告では、乳癌術後に出産した 94 症例中、27 症例は授乳を行い、非授乳症例と比較し、予後は良好であった可能性が示されている。ただし、この 27 症例は医療者による報告であり、患側での授乳なのか、授乳期間等の詳細はなくバイアスを含んでいる可能性がある⁵⁾。また、*gBRCA1/2* の病的バリエーションを有するコホートにおいて、授乳による局所再発や対側乳癌の発症リスクの上昇はみられなかった⁶⁾。

3) がん治療後の母乳による授乳により児に影響があるか

薬物療法中は母乳移行の可能性があるため禁忌だが、治療終了後であれば悪影響は報告されていない⁴⁾⁷⁾。

4) 患者および児の QOL

母乳育児は母乳の免疫学的感染防御、乳児にとって代謝不可の少ない成分組成、アレルギー性が低いこと、母体の体調管理、母子相互関係の良好な形成等、栄養、免疫、心理的意義が大きい。患側からの乳汁分泌が認められない、もしくは不十分であることが多いが、対側乳房からの授乳により十分な乳汁分泌が可能となり得る⁴⁾母乳育児を望む場合には積極的な母乳育児の支援が推奨される。

また、出産後も乳癌薬物療法の継続を要する、あるいは母乳育児が可能な状況であっても分泌量が少ない、母子の健康等の理由から育児用ミルクを選択する場合は、その決定を尊重するとともに、母乳育児を希望しても実施できない母親の悩みや罪悪感等の心の状態に配慮し、精神的な支援が必要となる。

3. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer, breast feeding

患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済：cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) 「授乳・離乳の支援ガイド」改定に関する研究会. 授乳・離乳の支援ガイド（2019 年改定版）. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04250.htm (1 2021/6/19 アクセス)
- 2) Tralins AH. Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 1995; 18(1): 40-3. [PMID: 7847257]
- 3) Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J*. 2005; 11(5): 399-403. [PMID: 16259870]
- 4) Bhurosy, T., Niu, Z. & Heckman, C.J. Breastfeeding is Possible: A Systematic Review on the Feasibility and Challenges of Breastfeeding Among Breast Cancer Survivors of Reproductive Age. *Ann Surg Oncol* 28, 3723–3735 (2021).
- 5) Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al; International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19(6): 1671-5.

- 1 [PMID: 11250996]
2 6) Blondeaux E, Delucchi V, Mariamidze E, et al. Breastfeeding after breast cancer in young BRCA
3 carriers. J Natl Cancer Inst. 2025 Jul 7:djaf177. doi: 10.1093/jnci/djaf177. [PMID: 40623009]
4 7) Azim HA, Bellettini G, Gelber S, et al. Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. Breast
5 Cancer Res Treat. 2009; 114(1): 7-12. [PMID: 18373190]
6

BQ8. 妊娠中の画像検査, 病理組織検査は推奨されるか？ (MMG, US, CT, MRI, 局所麻酔下での針生検について)

ステートメント

乳癌患者の妊娠中の画像検査は、非妊娠時と同様の適応で実施することを推奨するが、放射線被曝による胎児への影響から、受精後 11 日～妊娠 10 週では 50mGy 未満、妊娠 10～26 週では 100mGy 未満とすることが望ましい。また、MRI 検査は妊娠全期間を通じて明らかな胎児への影響は報告されておらず、非妊娠時と同様に必要に応じて施行する。

乳癌患者の妊娠中の病理組織検査は、非妊娠時と同様の適応で実施することを推奨する。

1. BQ の背景

妊娠によって、母体は生理学的に多様に変化し、子宮内には胎児が存在することから、侵襲的な検査や画像検査が敬遠される傾向にある。本項は、それぞれの検査における母体、胎児への影響を整理し、乳癌患者に適切な検査が実施されることを目的とし記載する。

2. 解説

1) 超音波検査の胎児への影響

乳房超音波検査による胎児への影響はない。

乳房は妊娠の生理学的変化により重量が増大し、乳腺の数が増加することによって、診断精度が低下する可能性がある。一方で、診断精度は低下しないとの報告もあり¹⁾、非侵襲的な検査であることから、推奨される検査である。

2) 放射線被曝の胎児への影響

胎児に対する放射線の影響は、被曝時期と被曝線量によって規定される。

受精から 10 日までは、放射線被曝によって流産する可能性があるが、流産せずに残った胎芽は完全に修復され形態異常を残すことはない²⁾。

受精後 11 日（妊娠 4 週）～妊娠 10 週は、胎児の原器（臓器や組織のもと）が作られる時期で、器官形成期と呼ばれ、放射線被曝により胎児の形態異常が最も起こりやすい時期である。胎児の形態異常が発生する放射線被曝は、500mGy 以上でも発生率が上昇しないとの報告もあるが、多くは 50～150mGy 以上で発生されるとされている^{3)～6)}。本ガイドラインでは、絶対的に安全な被曝量として、50mGy 未満を推奨した。

妊娠 10～26 週は、胎児の中枢神経が最も発達する時期である（特に妊娠 10～16 週）。この時期の被曝は、知能指数の低下や発達障害が発生する可能性がある。多くの報告の中で、100mGy 未満での知能指数の低下は確認されておらず⁷⁾、100mGy 未満を推奨した。

被曝量の目安として、表 1 を参照する。

表1 妊娠期におけるX線による胎児被曝量の目安（文献5，一部改変）

検査	部位	平均(mGy)	最大(mGy)
単純 X 線撮影	腹部	1.4	4.2
	胸部	< 0.01	< 0.01
	骨盤	1.1	4
CT	腹部	8	49
	胸部	0.06	0.96
	頭部	< 0.005	< 0.005
	骨盤	25	79

3. 造影剤の胎児への影響

CT 検査ではヨード造影剤，MRI ではガドリニウム造影剤を用いられることが多い。いずれの造影剤も，母体から胎盤を通過し胎児に移行し，胎児の腎から尿として排出され，羊水内にとどまる。

ヨード造影剤には，ヨードが含まれており，胎児・新生児の一過性甲状腺機能低下が発生する可能性がある⁸⁾。そのため，ヨード造影剤使用後に出生した新生児は，生後1週間は甲状腺機能をモニターすることを推奨する意見もある。しかし，その必要性が高いと判断された状況では，実施を過度に躊躇すべきではない⁸⁾。

ガドリニウム造影剤は，ガドリニウムとして胎内に残留することが明らかとなっているが，胎児・新生児への影響は不明な点も多く，医療上の必要性がリスクを上回る場合に限って使用すべきである⁹⁾。

4. MRI 検査の胎児への影響

MRI 検査による高周波の磁場，大音量の音響環境が胎児へ与える影響については，不明な点も多いものの，放射線被曝と比較して胎児への影響は低いと考えられている。以前は，胎児が小さく動きが増加していること，中枢神経系の発達が十分ではないことを理由に，18週未満は避けることが推奨されていた⁹⁾¹⁰⁾。しかし，近年の報告では，妊娠全期間を通じて明らかな胎児への影響は認められておらず，非妊娠時と同様に必要に応じて施行可能とされている¹¹⁾¹²⁾。

5. 病理組織検査

妊娠期の乳腺組織は，乳管の増殖と腺房の拡張が特徴である¹³⁾。これらの組織学的な変化に伴い，悪性細胞と鑑別が必要な異型細胞が出現しやすいこと明らかとなっている¹³⁾。そのため，組織学的な診断率が低下する可能性があることが，指摘されているが，様々な研究で診断率は低下しないことが検証されてきている^{14)~16)}。妊娠による組織学的な変化を理解したうえで，非妊娠時と同様の適応で，病理組織学的検査を実施することが推奨される。

6. 参考資料

1) キーワード

超音波検査・放射線被曝・MRI・造影剤・細胞診・組織診

2) 参考文献

- 1) Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:716-22.
- 2) Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics*. 1991;11:509-18.
- 3) Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, Holm LE, Stather J, Mabuchi K, H R. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2003;33:5-206.
- 4) M De Santis, E Di Gianantonio, G Straface, A F Cavaliere, A Caruso, F Schiavon, R Berletti, M Clementi. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reprod Toxicol*. 2005;20:323-9.
- 5) Dekaban AS. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. I. *J Nucl Med*. 1968;9:471-7.
- 6) Brent RL. Utilization of juvenile animal studies to determine the human effects and risks of environmental toxicants during postnatal developmental stages. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2004;71:303-20.
- 7) International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP*. 2000;30:iii-viii
- 8) Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15:1234-40.
- 9) Webb JA, Thomsen HS. Gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Radiol*. 2013;54:599-600.
- 10) Bulas D, Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2013;37:301-4.
- 11) Lum M, et al.: MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging* 2020; 62: 69-75.
- 12) Ray JG, et al.: Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952-961.
- 13) Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *Acta Cytol*. 1997;41:1121-30.
- 14) Finley JL, Silverman JF, Lannin DR. Fine-needle aspiration cytology of breast masses in pregnant and lactating women. *Diagn Cytopathol*. 1989;5:255-9.
- 15) Heymann JJ, Halligan AM, Hoda SA, Facey KE, Hoda RS. Fine needle aspiration of breast masses in pregnant and lactating women: experience with 28 cases emphasizing Thinprep findings. *Diagn Cytopathol*. 2015 Mar;43:188-94.
- 16) Gupta RK, McHutchison AG, Dowle CS, Simpson JS. *Diagn Cytopathol*. 1993;9:156-9.

CQ7. 標準治療が終了した乳癌患者が妊娠することは推奨されるか？

適切な治療と経過観察期間を終えた乳癌患者が妊娠を希望した場合、その意思を尊重する。乳癌治療後の患者では、周産期合併症が増加する可能性もあり、配慮が必要である。

【推奨のタイプ：弱い推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率：100%（10/10）】

1. CQの背景

乳癌の標準治療においては局所療法である手術，放射線療法に加え全身療法である薬物療法がサブタイプや進行度に応じて推奨される。これら標準治療が終了した患者における挙児の希望は重要な問題と考えられるが，従前は妊娠に伴う血中エストロゲン値上昇による再発リスクの増大や，標準治療後における妊娠の安全性への懸念から乳癌患者の妊娠を疑問視する見方もあった。

本 CQ においては標準治療が終了した患者において自然妊娠の希望があった場合にどのようなエビデンスがあり，どの程度のリスクがあるのかについて検証した。

2. アウトカムの設定

本 CQ では標準治療終了後に妊娠した群と妊娠をしなかった群の 2 群間における，「DFS（無病生存期間）」「OS（全生存期間）」「エストロゲン値」を，標準治療終了後の妊娠・出産群と一般集団における妊娠・出産群の 2 群間における「周産期予後〔早産率・帝王切開率・低出生体重相当（small for gestational age；SGA）・先天奇形率〕」をアウトカムに設定した。

3. 採用論文

"Breast Neoplasms", "breast cancer", "Aftercare", "Survivors", "after treatment", "Pregnancy"等を検索キーワードとし 2019 年 1 月 1 日～2024 年 12 月 31 日に掲載された文献を検索した。検索された 338 報から 29 報を 2 次スクリーニングに採用しそのうち 19 報を採用し，また前回ガイドラインで採用された 6 文献を加えた 25 報を最終評価に採用し，4 つのアウトカムに関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果（エビデンスの要約）

1) 無病生存期間（Disease free survival；DFS）

9 報のコホート研究^{1)～9)}による定性的なシステマティックレビューを行った。統合可能な 4 報のコホート研究¹⁾⁴⁾⁶⁾⁹⁾における相対効果指標は HR 0.96（95%CI：0.81-1.13， $P=0.62$ ， $I^2=0\%$ ），で対照群と介入群で DFS の差を認めなかった。研究の異質性，研究数が少ないこと，バイアスが大きいこと，すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は低とした。

2) 全生存期間（Overall survival；OS）

13 報のコホート研究^{1)～8)10)～14)}による定性的なシステマティックレビューを行った。統合可能な 6 報のコホート研究^{1)4)5)10)～12)}における相対効果指標は HR 0.58（95%CI：0.50-0.67， $P<0.0001$ ， $I^2=2.2\%$ ）

と介入群で予後が良い結果であったがバイアスの可能性に留意が必要である。研究の異質性、研究数が少ないこと、バイアスが大きいこと、すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は低とした。

3) エストロゲン値

エストロゲン値について検討されている報告は認めなかった。

4) 周産期予後〔早産率・帝王切開率・低出生体重相当(SGA)・先天奇形率〕

11 報のコホート研究^{1)17)~25)26)}と 2 報の横断研究¹⁵⁾¹⁶⁾による定性的なシステマティックレビューにて、周産期予後〔早産率・帝王切開率・低出生体重相当 (SGA)・先天奇形率〕の検討を行った。早産率に関しては効果指標が OR である 4 報¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾²⁶⁾を統合した結果、統合 OR=1.57 (95%CI:1.29-1.91), $p<0.001$, $I^2=58\%$), 帝王切開率に関しては効果指標が OR である 2 報¹⁶⁾²²⁾を統合した結果、統合 OR=1.47 (95%CI:1.31-1.65, $p<0.001$, $I^2=36\%$), 先天奇形率に関しては効果指標が OR である 2 報²³⁾²⁴⁾を統合した結果、統合 OR=1.46 (95%CI:1.02-2.11), $P=0.046$, $I^2=48\%$ といずれも介入群にて高率であった。SGA に関しては効果指標が OR である 2 報¹⁵⁾¹⁶⁾を統合した結果、統合 OR=1.00 (95%CI:0.82-1.22), $P=0.98$, $I^2=0\%$), と両群間に有意差は認めなかった。研究の異質性、一貫性、研究数、バイアス、研究のタイプなどを考慮して、エビデンスの確実性は早産率 (低) 帝王切開率 (低) 低出生体重 (低) 先天奇形 (低) とした。

5. システマティックレビューのまとめ (エビデンスの要約)

25 報の観察研究から、

- ・乳癌無病生存期間 (DFS)
- ・乳癌生存期間 (OS)
- ・周産期予後

の 3 つのアウトカムについての検討が可能であった。エストロゲン値の上昇に関しては、該当文献がなく検討することができなかった。

益: 乳癌患者のみを対象とした報告は少数であり、報告例も多くのバイアスや検討の非直接性が懸念される。しかし、複数の報告で無病生存期間、全生存期間ともに妊娠群は非妊娠群と同等もしくは良好な予後が示されている。Healthy Mother Effect などバイアスの結果が考えられるが、乳癌の予後の悪化を示すデータは存在しなかった。対照群と介入群では背景となる病期や治療介入において大きな差が認められるため、標準治療終了後の自然妊娠が直接 DFS/OS に与える影響に関する正確な評価は難しいと思われた。

害: 周産期予後〔早産率・帝王切開率・低出生体重相当 (SGA)・先天奇形率〕に関しては早産率、帝王切開率、先天奇形率が高くなることが示唆されたがその OR は 1.5 前後であった。SGA に関しては悪化のエビデンスはなく、先天奇形率の関しては未だ報告数が少なく、乳癌の治療内容の詳細が不明であり、また妊娠中絶に関する情報がないことから標準治療終了後の妊娠が、直接先天奇形の発症に与える影響に関する正確な評価は難しいと考えられた。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人、産婦人科医 3 人、看護師 1 人・倫理 1 人の合計 10 人（＋事前 3 人）と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、推奨草案に関して、13 人中 10 人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

乳癌は生殖可能年齢層に生じる悪性腫瘍の中では患者数が多く、標準治療終了後の妊娠可否は、医療者が頻繁に相談を受ける重要課題である。これは育児希望という個々の価値観に直結し、時間経過とともに変化するライフステージに応じて意思決定が繰り返されるため、臨床的優先度が高い。PECO 設定では対象を治療終了後に妊娠を希望する患者に限定するか、乳癌患者全般を対象とするかの議論があり、価値観の変容を踏まえ「乳癌患者全般」に設定しその中で妊娠を希望した際にどのように考えるかで検討を進めることで合意した。また当初の CQ 案は標準治療が終了した乳癌患者が自然妊娠することは推奨されるか？となっていたが「自然妊娠」という表現は、患者が「医療管理外での妊娠」と誤解し、専門医に相談せずに妊娠を試みるという意図しない行動を誘発するリスクが指摘されていることが指摘され、ガイドラインでは妊娠全般（自然・一般不妊治療・ART）を包含する表現に改める必要性を確認し CQ 文言の修正を行うことで合意した。最終的に、多数の委員がこの CQ の優先性を「はい」または「おそらく、はい」と評価した。

望ましい効果の判断は標準治療終了後の妊娠は検討されたアウトカムである乳癌の予後（DFS・OS）を悪化させないことを主要な望ましい効果と考えたほか、妊娠・出産（生児獲得）の達成に伴う患者希望の充足という臨床的利益も大きいことが話し合われた。望ましい効果の根拠となる RCT はなくコホート研究が中心だが、DFS は 4 件、OS は 6 件の報告があり、異質性は低く、予後の悪化は示されていないため、望ましい効果の判断は「中」とした。一部で妊娠群に予後良好の報告はあるが healthy mother effect の可能性に留意することが挙げられた。望ましくない効果に関しては早産や帝王切開の増加が示唆されたが、SGA については有意差なく、先天奇形に関しては増加が懸念されるが症例数が不足しており、不確実なエビデンスと判断された。高年齢妊娠・初産増加などの交絡や選択バイアスなども大きく、専門的周産期管理があれば望ましくない効果は「小～中」との判断で合意形成された。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

本領域では RCT が存在せず、利用可能な根拠は観察研究に限られる。そのため、選択バイアスや交絡のリスクが高いことが論じられた。その中で、DFS/OS については複数コホートで予後悪化を示さず、異質性も小さいことから、相対的な信頼性は一定程度認められると論じられた。

一方周産期アウトカムでは、指標によって異質性が高いものがあり、先天奇形など症例数が不足するアウトカムでは不確実性が大きい。以上を踏まえ、SR 委員およびガイドライン委員の合意により、エビデンスの確実性は「弱（低～中だが、全体として弱）」との結論に至った。

3) 患者の価値観や意向はどうか

乳癌の予後や周産期予後といった主要なアウトカムの重要度は多くの人で共通していると考えられた

一方で、エストロゲン値の上昇や、子どもをもつこと自体への不安など患者個々の状況によって標準治療終了後の妊娠に関する価値観はばらつき可能性が指摘された。

最終投票においては「重要な不確実性またはばらつきの可能性あり」との合意形成がなされた。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス（患者にとっての正味の利益）

乳癌の標準治療終了後に妊娠・出産を希望する場合、子供がいる人生が得られること、通常の妊娠・出産と比べてSGAや奇形症が多くなるという報告がないこと、乳癌の再発リスクを増大させるエビデンスのないことは患者にとっての利益になると判断された。好ましくない効果として早産や帝王切開の増加が懸念されるが、その増加分も許容の範囲であると考えられ、最終投票においては恐らく介入が優位との合意形成が行われた。

次いでこのCQを参照する医療職・患者の立場で考えたときに容認できるかについて話し合われた。望ましい効果と望ましくない効果のバランスからは医療職・患者双方にとって容認可能な内容との考えで大筋の合意が形成されたが標準治療が終了した患者では背景のばらつきが大きく、原発疾患の状況、行われた標準治療、標準治療終了時の妊娠の可能性など個々の症例における評価と判断が重要であることが示された。

5) コスト資源のバランスはどうか

冒頭に妊娠・出産において費用対効果という考え方そのものが馴染まないのではないかという意見が出された。また本CQに直接参考となる研究は存在しなかった。收拾されたエビデンスから周産期予後増加に伴うコスト負担増の可能性はあるが保険適応内になることから、本CQにおける推奨判断の主要論点ではないとの理解が共有された。

実行の可能性に関しては乳腺外科・腫瘍内科と産婦人科（生殖医療を含む）の連携により実行可能と考えられたが、日本全国で考えると地域差があることが予測され、連携パス・紹介ネットワークの整備などが期待されるとの意見が出された。また実施に当たっては妊娠前カウンセリング、治療薬の休薬・wash out 期間、妊娠中のがんフォローアップ計画、患者の心理支援などが必要であり、これらの体制構築が推奨されることから多くの施設で実行可能であろうと判断された。経験者からは乳癌の経過観察、周産期予後・がん経験後に妊娠・出産することへの不安に配慮・理解・寄り添える医療機関・医療者であってほしいという意見が述べられた。

6) 推奨のグレーディング

乳癌の標準治療が終了した時点で妊娠を希望する場合には、その時点における乳癌の再発リスクを鑑みながら個々の症例において容認の程度が考慮されるのが妥当と判断されるが、得られたエビデンスからは妊娠が乳癌の予後を悪化させるものではなく、周産期予後の悪化も容認の範囲内と判断された。

どの程度低い再発リスクであれば妊娠・出産が容認されるかという閾値を医学的に設定することは困難である。内分泌療法のように標準治療が5年から10年と長期にわたるものにおいては、十分に低い再発率と判断できるまで妊娠を避けながら標準治療を継続することは、加齢に伴う妊孕性の低下など妊娠・出産に関する機会逸失とトレードオフの関係にあることを常に念頭に置いておかななくてはならないと思われた。

また生殖医療専門医からは患者希望を受けた際に乳癌再発リスクがどの程度あるかに関する判断が難しく、乳癌治療医との連携が不可欠であるとの意見が出された。この問題は生殖医療専門医と乳癌の治療医が同一施設で綿密な連携が取れる際には大きな問題にならないが、乳癌治療と生殖医療が異なる施設で提供されている際などには患者の不利益につながらないような連携体制が必要となる。

さらに、乳癌治療医からみて再発リスクが高いと判断される場合においても妊娠・出産に関して患者側の強い希望があることもあるが、『妊娠を試みる』ことが医療者側に決裁権のある許諾事案というわけではなく、乳癌再発のリスクや妊娠・出産の可能性を踏まえて医療者側と患者がよく話し合い、お互いに理解と許容が十分に得られたうえでの意思決定につなげることが重要であると考えられた。

最終的な推奨草案としては乳癌の標準治療が終了した患者が妊娠を希望するという申し出があった際に、『肯定的に対応する』という介入に関して、当該介入の条件付きの推奨が全会一致（10/10 合意形成 100%）で採用された。今回の議論を受けて、後日投票した 3 人も条件付きの推奨であり、（13/13 合意形成 100%）で採用が決定した。

条件としては妊娠希望時点での再発リスクがそれほど高くない点、再発リスクや妊娠の可能性をよく理解し判断したうえでの意思決定であること、乳癌治療医・生殖医療担当医の綿密な連携のもとに行われることなどが挙げられた。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ESO-ESMO/BCY4 コンセンサスガイドラインでは乳癌治療後の妊娠は、ホルモン受容体（HR）陽性疾患の患者であっても推奨を控えるべきではないとされています。妊娠自体が再発リスクを高める明らかなエビデンスはないが、妊娠の検討は病期と腫瘍の生物学的特性に基づく患者の予後を考慮に入れるべきとされている。また臨床試験外では、HR 陽性患者が妊娠を試みる前に、少なくとも 18～24 カ月間の内分泌療法を完了すべきであると推奨されている²⁷⁾。

ESMO 臨床診療ガイドライン（2020 年版）では十分な治療とフォローアップの後、癌生存者が妊娠することは、安全上の理由から控えるべきではないとされている。また妊娠合併症のリスクを減らす観点からは、化学療法完了後、少なくとも 1 年間の間隔を空けてから妊娠を試みることを推奨されている²⁵⁾。

ESHRE ガイドラインでは乳癌治療後の妊娠は、腫瘍のエストロゲン受容体状態に関係なく安全であると支持されている。治療完了後、妊娠を試みる前に、治療の晩期合併症、年齢、治療完了後の期間を考慮して、妊娠の適性を評価すべきとされ、化学療法完了後、妊娠合併症のリスクを減らすため、少なくとも 1 年間の間隔を空けて妊娠を試みることを推奨されている²⁸⁾。

小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインでは周産期の合併症のリスクが上昇する可能性があるものの妊娠・出産をしたいという患者の希望は尊重されるべきとされ条件付きで容認とされている²⁹⁾。

8. 今後のモニタリング

若年者に多いトリプルネガティブ乳癌では、術後の薬物療法の多くは 1 年以内に終了し、遠隔再発も術後 3 年以内が好発期間である。また最近では免疫チェックポイント阻害剤など妊娠・出産に関する安全性の不明確な新規薬剤が用いられることも多くなっている。ホルモン受容体陽性乳癌においては長期の（～10 年間）術後内分泌療法が推奨されることも多く、遠隔再発の危険性が長期にわたって持続す

るなど標準治療の期間や再発が懸念される期間がサブタイプ毎に大きく異なる。また若年乳癌において
は遺伝性乳癌患者の割合が高く、妊娠・出産には特別な配慮が必要な場合もある。これらの因子に配慮す
る必要性から、治療内容・サブタイプ・遺伝学的背景毎の情報集積と推奨の考慮が必要になると思われ
る。

また施設間・地域間で提供できる医療行為や関連情報に格差が懸念されるため全国の連携・稼働状況、
妊娠様式別の生児獲得率、合併症のモニタリングが必要と考えられた。

9. 外部評価結果の反映

(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 参考資料

1) 参考文献

- 1) Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. JAMA. 2024;331(1):49-59.
- 2) Takeda M, Kataoka A, Abe T, Inoue Y, Uehiro N, Takahashi Y, et al. Childbirth after perioperative systemic therapy in patients with breast cancer: a retrospective single institutional study in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2023;53(6):457-62.
- 3) Leproux C, Seegers V, Patsouris A, Sauterey B. Success and risks of pregnancy after breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021;188(3):593-600.
- 4) Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. J Clin Oncol. 2020;38(26):3012-23.
- 5) Lee MH, Kim YA, Hong JH, Jung SY, Lee S, Kong SY, et al. Outcomes of Pregnancy after Breast Cancer in Korean Women: A Large Cohort Study. Cancer Res Treat. 2020;52(2):426-37.
- 6) Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, Hilbers FS, Schuehly U, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. Cancer. 2019;125(2):307-16.
- 7) Doll A, Lipsyc-Sharf M, Sim MS, Baker JL, Kapoor NS. Outcome of Patients with Pregnancy-Associated Breast Cancer Who Have Subsequent Pregnancies. Ann Surg Oncol. 2024;31(11):7538-46.
- 8) Cordoba O, Bellet M, Vidal X, Cortes J, Llorba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. Breast. 2012;21(3):272-5.
- 9) Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer. 2004;100(3):465-9.
- 10) Anderson RA, Lambertini M, Hall PS, Wallace WH, Morrison DS, Kelsey TW. Survival after breast cancer in women with a subsequent live birth: Influence of age at diagnosis and interval to subsequent pregnancy. Eur J Cancer. 2022;173:113-22.
- 11) Rauh-Hain JA, Zubizarreta J, Nitecki R, Melamed A, Fu S, Jorgensen K, et al. Survival outcomes

- 1 following pregnancy or assisted reproductive technologies after breast cancer: A population-based
2 study. *Cancer*. 2022;128(17):3243-53.
- 3 12) Chuang SC, Lin CH, Lu YS, Hsiung CA. Mortality of Pregnancy Following Breast Cancer Diagnoses
4 in Taiwanese Women. *Oncologist*. 2020;25(2):e252-e8.
- 5 13) Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative G. Pregnancy
6 after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer
7 Cooperative Group. *Acta Oncol*. 2008;47(4):545-9.
- 8 14) Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakeas V, Sun P, Narod SA. Association of the Timing of Pregnancy
9 With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):659-65.
- 10 15) Yasuoka T, Iwama N, Ota K, Hasegawa J, Metoki H, Saito M, et al. Pregnancy outcomes among female
11 childhood, adolescent, and young adult cancer survivors assessed using internet-based nationwide
12 questionnaire surveys in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(26):10667-75.
- 13 16) Jorgensen K, Nitecki R, Nichols HB, Fu S, Wu CF, Melamed A, et al. Obstetric and Neonatal Outcomes
14 1 or More Years After a Diagnosis of Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):939-49.
- 15 17) Poorvu PD, Gelber SI, Zheng Y, Ruddy KJ, Tamimi RM, Peppercorn J, et al. Pregnancy after breast
16 cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer. *Cancer*.
17 2021;127(7):1021-8.
- 18 18) Nathoo A, Brogly SB, Velez MP. Pregnancy Outcomes in Survivors of Adolescent and Young Adult
19 Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2024;46(10):102638.
- 20 19) Sunguc C, Winter DL, Heymer EJ, Rudge G, Polanco A, Birchenall KA, et al. Risks of adverse obstetric
21 outcomes among female survivors of adolescent and young adult cancer in England (TYACSS): a
22 population-based, retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2024;25(8):1080-91.
- 23 20) Auger N, Maniraho A, Ayoub A, Arbour L. Association of maternal cancer with congenital anomalies
24 in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2024;38(2):121-9.
- 25 21) Sorouri K, Sella T, Rosenberg SM, Loucks M, Kirkner G, Snow C, et al. Conception and pregnancy
26 among women with a live birth after breast cancer treatment: A survey study of young breast cancer
27 survivors. *Cancer*. 2024;130(4):517-29.
- 28 22) Kaidar-Person O, Yoeli-Ullman R, Pillar N, Paluch-Shimon S, Poortmans P, Lawrence YR. Obstetric
29 complications at time of delivery amongst breast cancer survivors: A population-based cohort study.
30 *Breast*. 2022;62:170-8.
- 31 23) Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a
32 population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med*. 2006;3(9):e336.
- 33 24) Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in
34 women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(1):142-6.
- 35 25) Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility
36 preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice
37 Guidelines †. *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1664-78.
- 38 26) Lee HM, Kim BW, Park S, Park S, Lee JE, Choi YJ, et al. Childbirth in young Korean women with

previously treated breast cancer: The SMARTSHIP study. Breast Cancer Res Treat. 2019;176(2):419-27.

27) Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). Annals of Oncology. 2020;31(6):674-96.

28) Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation †. Human Reproduction Open. 2020;2020(4).

29) Clinical Practice Guidelines for Fertility Preservation in Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer Patients 2024. 2nd ed. Oncology JSoC, editor: Kanehara & Co., LTD; 2024.

2) SR 資料

文献検索式（掲載準備中）

CQ8. 乳癌治療が終了した乳癌患者が新たに生殖補助医療を受けることは推奨されるか？

乳癌治療を終了した乳癌患者が新たに生殖補助医療を受けることは条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：条件付きの推奨（弱い推奨）11/11 人（合意形成 100%），エビデンスの確実性：弱，合意率：90%（9/10）】

推奨の解説：標準的な乳癌治療を終了し予後が安定した挙児希望患者に対し，生殖補助医療を行うことは妊娠率を改善すると考えられ，乳癌への影響を考慮した調節卵巣刺激法（例：アロマトーゼ阻害薬併用）を用いた生殖補助医療の施行を，乳腺科・腫瘍内科と生殖医療科の協働で十分な説明のうえ，条件付きで推奨する。

1. CQ の背景

乳癌治療に伴う加齢や殺細胞性抗がん剤により妊孕能は低下することがわかっており，また，将来の妊娠・出産の希望については乳癌治療当初にはなくても，時間を経て価値観が変化することがある。乳癌治療後に挙児希望のある患者は一定数存在し，生殖補助医療（assisted reproductive technology；ART）の提示は臨床で重要であり，本項では，乳癌治療終了後に ART を行うこと・議論を提示する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では乳癌治療後に，妊娠のため生殖補助医療で卵巣刺激を受けた群と，卵巣刺激を受けていない群の 2 群間で，「乳癌無病生存期間」「再発率」「乳癌全生存期間」「新規悪性腫瘍発症」「周産期予後（流産率，生産率）」「エストロゲン値」「妊娠率」を評価した。

3. 採用論文

コホート研究 5 編，メタアナリシス 2 編，前方視的介入研究 1 編で以下の 7 つのアウトカム（乳癌無病生存期間，再発率，乳癌全生存期間，新規悪性腫瘍発症，周産期予後（流産率，生産率），エストロゲン値，妊娠率）について定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 乳癌無病生存期間 (DFI)

2 つのコホート研究では無病生存率（disease free survival；DFS）が検討され¹⁾²⁾，メタ解析では無イベント生存率（event-free survival；EFS）を検討しており，乳癌無病生存期間（DFI）とは異なるが，乳癌治療の既往がある患者へ ART は無病生存率（DFS）の HR は 0.43，95%CI：0.17-1.11， $P=0.081$ ； $I^2=0.0\%$ ， $P=0.866$ とエビデンスは低いながら悪化は認めなかった。このエビデンスからは既往乳癌患者に対する ART による DFS/EFS 短縮のリスクは低い可能性がある。間接的だが，DFI も悪化は同様と考えられる。この 2 つの研究では BRCA 陽性，乳癌既往で妊娠成立した患者のみを比較しているため，妊娠の曝露も介入となる可能性がある。ART 曝露回数が明らかなものは 1 編のみで，曝露回数に差がある可能性がある。また，2 群間で年齢，間で年齢，経産回数，腫瘍のグレード，術式に差がある。交絡因子での調整は行われていない。以上から，エビデンスの確実性は弱と判断した。

2) 再発率

再発率については 4 編のホート研究を含むメタ解析が行われており^{1)~4)}, メタ解析において, 既往乳癌患者への ART 介入群で RR 0.34, (95%CI: 0.17-0.70, $P=0.003$; $I^2=0.0\%$, $P=0.493$) と明らかな再発率の上昇を認めていない。これらのエビデンスから既往乳癌患者に対する ART による再発のリスクの上昇は認めない。BRCA 陽性, 乳癌既往で妊娠成立した患者のみを比較しているため, 妊娠の曝露も介入となる可能性がある。ART 曝露回数が明らかなものは 1 編のみで, 曝露回数に差がある可能性がある。また, 2 群間で年齢, 経産回数, 腫瘍のグレード, 術式に差がある。交絡因子での調整は行われていない。以上から, **エビデンスの確実性は弱**と判断した。

3) 乳癌全生存期間

乳癌全生存期間については 1 編のコホート研究を認め⁵⁾, ART 群と Non-ART 群で 76 カ月における生存率は各々 96.9% (181/186) vs. 94.1% (176/186) で, HR 0.44 (0.14-1.44) と差を認めていない。観察期間内の死亡率を検討したコホート研究は他に 3 報あり, 差を認めなかった。これらのエビデンスより乳癌既往のある患者に対する ART による乳癌全生存期間短縮のリスクは低い可能性がある。2 群間でがんの病期, 人種, ホルモンレセプターに差がある。ART は少なくとも 1 回を含んでいるため, 曝露の差がある可能性があり, 交絡因子での調整は行われていない。以上から, **エビデンスの確実性は中**と判断した。

4) 新規悪性腫瘍発症

新規悪性腫瘍についてはコホート研究 1 報であった³⁾。観察期間内の対側乳癌発症は ART 群と Non-ART 群で 0/25 vs. 3/173 (1.7%) であった。乳癌以外の新規悪性腫瘍発症は ART 群と Non-ART 群で 0/25 と 7/173 (4%) であった。比較対象との統計学的な検定はなされていない。これらのエビデンスからは乳癌既往のある患者に対する ART による新規悪性腫瘍発症のリスクは不明である。以上から**エビデンスの確実性は No included studies** エビデンスの確実性は低～中と判断した。

5) 周産期予後（流産率, 生産率）

周産期予後のうち流産率, 生産率に関するコホート研究が各々 1 編³⁾と 2 編²⁾³⁾存在した。流産率に関する 1 編のコホート研究では, ART 群と Non-ART 群で 23.5% (8/34) と 12.6% (31/247), $P=0.08$ であったが, 2 群間に年齢の有意差があり, 調整はされていない。生産率を検討した 2 編のコホート研究では, ART 群と Non-ART 群の比較において ART 群で有意に生産率が低い (56.4% vs. 78.1%, $P=0.006$) という報告と, 差がない (76.5% vs. 76.9%) という報告であった。どちらも背景因子は調整されていないが, 前者の報告では年齢を含む患者背景に有意差を認めていない。これらのエビデンスからは乳癌既往のある患者に対する ART による妊娠での周産期予後は不明であり, 以上から**エビデンスの確実性は No included studies** エビデンスの確実性は低～中と判断した。

6) エストロゲン値

エストロゲン値については, 1 編のメタ解析⁶⁾ (乳癌を含むがん既往のある患者と非がん患者を比較しており, 乳癌患者を対象とした 5 編によるサブ解析が行われている) がある。エストロゲン値は

MAGNITUDE OF DIFFERENCE (95%CI) - 2089.70 (4890.75, 711.34) で 95% prediction interval (-13206.80, 9027.39), Cochran's Q (P -value) 805.2 (<0.0001) と非がん患者と比較して乳癌患者で低い。アロマターゼ阻害剤薬を併用した論文は除外されており、ゴナドトロピン総投与量が抑えられていた。これらのエビデンスからは乳癌既往のある患者に対する ART によるエストロゲン値上昇抑制が抑制される可能性があるが、意図的なゴナドトロピン投与量の抑制によるものかなどの影響は不明である。以上からエビデンスの確実性は No included studies エビデンスの確実性は低～中と判断した。

7) 妊娠率

妊娠率と生産率について検討した 1 編の前方視的介入研究があるが⁸⁾、ホルモンレセプター陽性乳癌患者の乳癌治療中断中の妊娠に関して、妊孕性温存治療を行った場合の妊娠率、乳癌治療中断中の ART による妊娠率、乳癌治療中断中の自然妊娠率を比較しており、妊娠率は妊孕性温存治療により凍結胚移植を行った場合が高かったが〔オッズ比 2.41 (95%CI: 1.75-4.95)〕、選択バイアスと非直接性の問題が大きく、エビデンスの確実性は弱、または不適切と判断した。

5. システマティックレビューのまとめ

コホート研究 5 編、メタアナリシス 2 編、前方視的介入研究 1 編から、

- ・乳癌無病生存期間
- ・再発率
- ・乳癌全生存期間
- ・新規悪性腫瘍発症
- ・周産期予後（流産率、生産率）
- ・エストロゲン値
- ・妊娠率

の 7 つのアウトカムについて検討した。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人、産婦人科医 3 人、看護師 1 人・倫理 1 人・経験者 1 人の合計 10 人（+事前 1 人）と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、推奨草案に関して、12 人中 11 人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

乳癌治療後に挙児希望のある患者は一定数存在し、ART の提示は臨床で重要である。ART 群と非 ART 群を直接比較したエビデンスレベルの高い研究が乏しい一方、実臨床では意思決定が必要であり、乳癌治療後に ART を行うことの安全性と有効性の明確化が求められ「優先される事項である」との意見で一致した。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

研究デザインは観察研究中心で無作為化試験はなかった。また、曝露の定義（ART の種類・回数）と

患者背景のばらつき、選択バイアスがあり（不妊傾向にある患者が ART を行う可能性が高い）、交絡因子の調整がされておらず、また周産期アウトカムの乳癌患者に特化したデータは不足しており、全体的なエビデンスの確実性は低いと結論づけられた。

3) 患者の価値観や意向はどうか

対象をすべての標準治療を終えた乳癌患者とするか、妊娠出産を希望している患者と限定するかが議題となった。CQ7 の妊娠一般を議論した CQ とは一線を画すと考え、希望がある患者が生殖医療を受けるという前提で議論が進んだ。妊娠・生児獲得を最重要視する傾向が、経験者も含めて患者側で一貫しており、委員も主要アウトカムとして流産率・生産率を採用することで合意した。しかし、自然妊娠を希望する場合や妊娠希望の弱い患者も一定数存在するため、個別意思決定の配慮は必要であり、ばらつきの可能性があるということ合意形成がなされた。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

望ましい効果を評価するためアウトカムに周産期予後（流産率、生産率）と妊娠率を追加設定した。乳癌既往のある患者における ART の生産率に関しては、背景因子が調整されておらず、有意差があるか不明だったが、一般不妊症患者においては ART によって妊娠率・生産率が向上することから、乳癌既往のある患者においても妊娠率・生産率が向上することが見込まれる⁹⁾。腫瘍学的アウトカム（DFS/EFS, OS）に関しては有害な影響の増加は示されず、ART の望ましいアウトカムの達成と安全性が両立する可能性が支持された。一方で、ART を行わずとも自然妊娠する患者もいることから、ART を受けなければ生児獲得に至らないというわけでもないという情報も重要であるとの議論があった。また、ART に伴うホルモン曝露や周術期合併症（採卵関連、卵巢過剰刺激症候群等）は一般的に低頻度で、ART 治療における望ましくない効果はわからない（10 人）～わずか（1 人）となった。

ART によって明確な腫瘍学的アウトカム（再発・DFS/OS）の悪化を示す報告はなく、一部メタ解析では悪化の否定が示唆されたが、交絡因子が未調整だった。腫瘍学的な望ましくない効果は小（10 人）～わずか（1 人）となった。また、ART を実施する場合の診療などの調整負担、心理的・費用負担が存在することが指摘された。周産期の望ましくないアウトカム（流産率等）は一般集団では ART に伴う上昇傾向が知られるが、乳癌既往が悪化させるかは不明だった。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果を直接的に分析した研究はないことが確認された。ART の保険適用の枠組みが限定的で、自己負担が発生しやすい可能性が指摘された。自己負担だったとしても、生児獲得に対する患者受容性は高い可能性があるが、定量的なものはなかった。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：乳癌治療を終了した乳癌患者が新たに生殖補助医療を受けることを条件付きで推奨する。

標準的な乳癌治療を終了し状態が安定した挙児希望患者に対し、生殖補助医療を行うことは妊娠率を改善すると考えられ、乳癌への影響を考慮した調節卵巣刺激法（例：アロマターゼ阻害剤併用）を用いた

生殖補助医療の施行を、乳腺外科・腫瘍内科と生殖医療科の協働で十分な説明のうえ、条件付きで推奨する。

最終投票には投票者 11 人中 10 人が投票に参加し、全員が「条件付き推奨」を支持し、推奨草案の採用が決定した（合意形成 100%）。今回の議論を受けて、後日投票した 1 人も条件付き推奨に投票し（12/12 合意形成 100%）、採用が決定した。

ART では、自然妊娠よりも妊娠率・生産率の改善が期待され、腫瘍学的アウトカムの悪化を示す根拠は認められなかった。しかしエビデンスの確実性が低～中で、観察研究が中心で背景の不一致、交絡の懸念がある。これらの背景から、ART を行う際の条件としては、必ずしも妊娠・出産に結びつくわけではないこと、費用の負担、医療機関による差などを理解し、患者の価値観を尊重した協働意思決定を前提としたうえで ART を行うことが推奨されるという結論となった。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ASCO, ESMO, ESHRE では関連した記載は認められなかった。小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドラインにも、該当する記載は認められなかった。

8. 今後のモニタリング

BRCA1/2 病的バリエント保持患者、ホルモン受容体陽性・高リスク症例は慎重な検討が必要である。また ART 治療による妊娠・生産率は年齢・卵巣予備能・不妊因子の有無などにより異なるため、個別評価が必要である。

実施する場合には、多職種連携パスの整備（乳腺外科・腫瘍内科・生殖医療科・産科）や刺激プロトコルの標準化（低エストロゲン、凍結胚移植の活用）、治療再開の時期とフォローとのスケジュール調整、費用支援制度の案内（自治体助成、民間支援、患者会情報）が必要である。

監視と評価では、レジストリ等による腫瘍学的アウトカム（再発、DFS/EFS, OS）と生殖・周産期アウトカム（妊娠率、生児獲得率、流産率、早産等）の継続的モニタリング、刺激プロトコル別の安全性指標（エストロゲン推移、周術期合併症）の追跡と定期的エビデンスレビューによる推奨更新が必要である。

9. 外部評価結果の反映

（外部評価後、修正点があれば追記）

10. 参考資料

1) キーワード

Breast cancer, ART, after treatment, after treatment ends, fertility preservation, IVF-ET, QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 乳癌, 乳癌術後, 生殖医療, 治療終了, サバイバー

2) 参考文献

- 1) Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer.

- 2) Condorelli M, Bruzzzone M, Ceppi M, Ferrari A, Grinshpun A, Hamy AS, de Azambuja E, Carrasco E, Peccatori FA, Di Meglio A, Paluch-Shimon S, Poorvu PD, Venturelli M, Rousset-Jablonski C, Senechal C, Livraghi L, Ponzzone R, De Marchis L, Pogoda K, Sonnenblick A, Villarreal-Garza C, Córdoba O, Teixeira L, Clatot F, Punie K, Graffeo R, Dieci MV, Pérez-Fidalgo JA, Duhoux FP, Puglisi F, Ferreira AR, Blondeaux E, Peretz-Yablonski T, Caron O, Saule C, Ameye L, Balmaña J, Partridge AH, Azim HA, Demeestere I, Lambertini M.ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100300. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100300. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34775302
- 3) Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors.
- 4) Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S, Autin C, Delvigne A, Vanden Meerschaut F, Wyns C, Imbert R, Cheruy C, Bouziotis J, de Azambuja E, Delbaere A, Lambertini M, Demeestere I.Hum Reprod. 2021 Jan 25;36(2):381-389. doi: 10.1093/humrep/deaa319.PMID: 3328902
- 5) Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome.Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, Demeestere I, Azim HA Jr.Eur J Cancer. 2015 Aug;51(12):1490-6. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.007. Epub 2015 Jun 9. PMID: 2607068
- 6) No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception.Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A.Hum Reprod Open. 2019 Dec 18;2019(4):hoz039. doi: 10.1093/hropen/hoz039. eCollection 2019.PMID: 31872070
- 7) Survival outcomes following pregnancy or assisted reproductive technologies after breast cancer: A population-based study.Rauh-Hain JA, Zubizarreta J, Nitecki R, Melamed A, Fu S, Jorgensen K, Brady PC, Baker VL, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, Keating NL.Cancer. 2022 Sep 1;128(17):3243-3253. doi: 10.1002/cncr.34371. Epub 2022 Jun 29.PMID: 35767282
- 8) Outcomes after assisted reproductive technology in women with cancer: a systematic review and meta-analysis.Meernik C, Poole C, Engel SM, Rauh-Hain JA, Luke B, Nichols HB.Hum Reprod. 2023 Jan 5;38(1):30-45. doi: 10.1093/humrep/deac235.PMID: 36342891
- 9) Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis.Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M.Hum Reprod. 2022 May 3;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035.PMID: 35220429
- 10) Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. H. A. Azim, Jr., S. M. Niman, A. H. Partridge, I. Demeestere, M. Ruggeri, M. Colleoni, et al. J Clin Oncol 2024 42(23) 2822-2832. PMID:38810178
- 11) Should IUI replace IVF as first-line treatment for unexplained infertility? A literature review.Man JK, Parker AE, Broughton S, Ikhlaiq H, Das M.BMC Womens Health. 2023 Oct 27;23(1):557. doi: 10.1186/s12905-023-02717-1.PMID: 37891606

3) SR 資料

(掲載準備中)

4 章. 妊娠期の乳癌患者に対するがん治療について

総論 妊娠期乳癌 妊娠継続か否かの意思決定

第4章では乳癌合併妊娠（妊娠期乳癌）について取り上げる。

妊娠期乳癌の頻度は3,000妊婦に1人と、妊娠中に診断されるがんの中で最も多いがんの一つと推定されている。妊娠期乳癌に対する妊娠中のがん治療については、その周産期学的安全性、腫瘍学的安全性が不確実であったことから、人工妊娠中絶が提案されることもあった。しかしながら、近年、妊娠中のがん治療（外科療法、薬物療法）の母体および胎児の発育に対する安全性を報告するデータが蓄積されており、妊娠週数を配慮することで妊娠中のがん治療が可能になってきている。

妊娠期がん診療の原則は、母親に対して最適ながん治療を提供しつつ、胎児への影響を可能な限り最小限に抑えるよう周到に管理することである。

本総論では、妊娠期乳癌診療にあたる際の基本的な内容を概説する。

1. 妊娠期乳癌の疫学

本邦における妊娠中のがん合併率に関するデータはない。海外からの報告では1,000～1,500妊婦に1人の割合でがんが合併しているといわれている¹⁾²⁾。妊娠期がんの割合は1960年代の報告では2,000人に1人と報告されており、徐々に増加傾向であるとされている³⁾。その原因は、がん自体の発症率が増えているだけでなく、女性の社会進出や生殖補助医療の発展等を背景として30～40代で妊娠・出産をする女性の数が増加していることも影響していると考えられている⁴⁾。妊娠中に見つかるがんとして多いものは、乳癌、血液がん（リンパ腫、白血病）、子宮頸癌、甲状腺癌、大腸癌、卵巣癌、悪性黒色腫等が挙げられる。

妊娠期乳癌の予後は、年齢や病期を調整した非妊娠期乳癌と比べ、多変量解析では差がないことが分かっている⁵⁾。

2. 妊娠期乳癌の診断

1) 症状

妊娠期乳癌の典型的な症状やサインはない。妊娠中に乳房のしこりや皮膚の変化を感じても、妊娠症状の一つとして認識されることが多いため、乳癌の診断が遅れることもある。そのため、妊娠中であってもしこりや乳房の変化があれば、乳腺専門機関を受診するのが望ましい。

2) 組織診断

妊娠中に増大する良性腫瘍の一つとして線維腺腫が有名ではあるが、増大傾向がある場合は針生検を用いた確定診断が推奨される。1カ月の診断の遅れは乳癌の腋窩リンパ節転移のリスクを0.8～1.8%増加させるといわれており、細胞診よりも針生検での確定診断のほうが正診率が高いことを考えると、妊娠中であることを理由に組織生検をためらう必要はない。

3) 画像診断

乳癌が疑われる症例に対しては超音波が第一選択となるが、マンモグラフィも安全に施行可能である。

妊娠中の乳房MR I 撮影については造影が必要であり、胎児への影響を考慮すると施行は勧められない。遠隔転移の有無の評価が必要と考えられる症例に対しては、胸部 X 線検査（遮蔽を併用）、肝臓超音波検査、および造影剤を用いない胸椎・腰椎の MRI 検査を考慮してもよい。不必要な検査あるいは正確性に欠ける画像検査は避けるべきである。

3. 妊娠期乳癌の治療のマネジメント

妊娠中のがん治療の原則は、胎児への不利益を最小限にしながら、母親に対し最善のがん治療を行うことである。がん治療と妊娠継続の両立に関しては、病期の広がりや、推奨される治療内容、診断時の妊娠週数によるところが多い（表 1）。

これまでの報告からは、妊娠週数を配慮すれば妊娠中の外科療法、薬物療法ともに児への短期的な影響は少ないとされている。したがって、乳癌の予後を考慮し、妊娠中であっても適切なタイミングで外科療法、薬物療法を行うことは考慮される。ただし、産科的管理の面から外科療法は妊娠 31 週まで、薬物療法は 34 週までとし、それ以上になる場合は児の出産を待ってからがん治療を行うことが望ましい。

妊娠中の薬剤併用に関しては全国にある「妊娠と薬情報センター」の利用も検討する。

表 1 胎児発育とがん治療の影響

妊娠週	0w0d ～ 3w6d	4w0d ～ 11w6d	12w0d ～ 27w6d	28w0d ～ 31w6d	32w0d～41w6d (正期産 37w0d)
妊娠期	前期(1st trimester)		中期(2nd trimester)	後期(3rd trimester)	
薬剤の胎児発育に与える影響	All or none	催奇形性に 関与	胎児毒性に関与		
手術	原則行わない		実施可能		原則行わない
アンストラサイクリン系 薬剤/タキサン系薬剤	原則行わない		実施可能		原則行わない
抗 HER2 治療	禁忌				
内分泌治療	禁忌				
放射線治療	原則行わない				

4. 治療中の周産期管理

1) 産科診察

産科診察は妊娠中に化学療法を行っている場合は、3 週毎（化学療法の投与スケジュール毎）の診察を行う。妊娠中に化学療法を行っていない場合は、通常の妊婦検診と同じタイミングで行う。

2) 分娩時期

分娩は母体のがんの状態が落ち着いていれば正期産（妊娠 37 週）を待つのが望ましい。早産による児

の知能や成長・発達への影響は化学療法による影響より大きいといわれている⁶⁾。

3) 分娩方法

分娩方法は産科的リスクに応じて選択する。帝王切開の適応は、あくまで産科的適応に準じ、妊娠期乳癌だからといって、不必要な帝王切開は避けるべきだろう。基本的には経膣分娩での出産が第一選択になる。誘発分娩の必要性については乳癌のバイオロジーや治療スケジュールを考慮しながら、その適応について産科医と相談して決定するのが望ましい。

5. 産褥期のケアとがん治療の再開

1) 授乳

産後の授乳は可能である。ただし、産後に追加の抗がん剤治療が必要な場合は、乳汁への薬物移行、乳腺炎のリスクの観点から化学療法開始前に断乳をする。断乳には約1週間程度かかるため、断乳完了予定日の1～2週前にカベルゴリン(1.0mg, 1日1回, 1日のみ)を内服する。断乳方法については産科医や助産師にも相談するのが望ましい。

産後に乳癌治療を行う場合は、初乳を与えた後、1～2週後に断乳することが多い。

2) 産後の乳癌治療

産褥期経過が良好であれば、産後1～2週間後には乳癌治療(外科療法, 薬物療法含む)が可能である。

6. 意思決定に関する考え方

妊娠期がん診療における治療方針の決定は、腫瘍学的観点と周産期医学的観点の双方を踏まえた高度な意思決定を要する。治療の確立度が高い選択肢が存在する一方で、胎児への影響や長期予後に関して不確実性が残る場合も少なくない。そのため、医療者は利用可能な科学的根拠を分かりやすく提示し、利益と不利益、確かさと不確かさを丁寧に説明する責務を負う。

妊娠継続や治療選択に関する意思決定は、患者本人のみならず、配偶者や家族など複数の関係者に影響を及ぼすことが多い。患者の価値観や人生観、リプロダクティブ・ライツ(産む権利・産まない権利)を尊重しつつ、多職種が関与した協働意思決定(shared decision making)を行うことが重要である。

7. 参考文献

- 1) Ngu SF, NganHYS. Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016; 33: 86-101. [PMID: 26553395]
- 2) Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist. 2002; 7(4): 279-87. [PMID: 12185292]
- 3) Williams TJ, Turnbull KE. Carcinoma in situ and pregnancy. Obstet Gynecol. 1964; 24: 857-64. [PMID: 14244866]
- 4) Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. Surg Oncol. 2011; 20(4): e175-85. [PMID: 21733678]
- 5) Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer

- 1 during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol. 2009; 27(1): 45-51. [PMID:
2 19029418]
- 3 6) Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal
4 exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. Lancet Oncol.
5 2012; 13(3): 256-64. [PMID: 22326925]

BQ9. 妊娠中の乳癌患者に手術は推奨されるか？

ステートメント

妊娠期乳癌患者に対しては、がんの進行度と母体・胎児の状況を踏まえたうえで、妊娠中に手術療法を施行することが可能であり、必要に応じて施行されるべきである。

1. BQの背景

女性の出産年齢の上昇に伴い、妊娠中に乳癌と診断される症例が増加している。妊娠関連乳癌（pregnancy-associated breast cancer；PABC）では、妊娠に伴う乳房の変化等の影響により、非妊娠期乳癌と比較して進行した状態で発見される場合も少なくない。

PABCにおいても乳癌の根治に必要な治療は非妊娠期乳癌と同等であるが、胎児の発育状況や母体の状況に応じて治療の推奨を考慮する必要がある。本BQでは、PABCに対する手術療法の安全性と妥当性について検討する。

2. 解説

1) 妊娠中の手術に関して考慮すべき点

PABCに対する治療は、母体の安全性や生命予後の改善と胎児の安全性を両立させる必要がある。妊娠中の手術においては、母体における手術合併症率や予後に関する全生存期間（OS）、無病生存期間（DFI）、また胎児における奇形合併率、流産率、早産率、周産期死亡率は意思決定支援において重要な点となる。

2) 母体の安全性と治療効果

妊娠中であっても、乳癌に対する適切な治療介入は母体の生命予後を左右する重要な選択であり、外科的治療は重要な治療手段である。

妊娠期の乳癌手術は、妊娠のどの時期でも可能であるとされ、適応は原則非妊娠期の基準に準拠するとされている¹⁾。手術の種類に関しては、PABCは非妊娠の対照群と比較して、全乳房切除術（63% vs. 53%）および腋窩郭清（42% vs. 34%）を受ける可能性が高いことが示されている。これは、PABCでリンパ節転移がより頻繁である可能性を反映していると考えられる²⁾。

妊娠中の乳癌手術では母体における術後合併症（感染、出血、入院期間）に有意差はみられないと報告されているが、妊娠中の患者は産科的イベント（例：流産、帝王切開）による30日以内の再入院率が高い傾向にあると報告されている¹⁾²⁾。

PABCの予後については、これまでの研究で一貫性のない結果が報告されている。PABCの腫瘍は、診断時の年齢が若く、より進行した病期、高悪性度、ホルモン受容体陰性、HER2陽性、多中心性または多病巣性であるなど、一般的に非妊娠期の乳癌と比較して悪性度の高い傾向があり非妊娠期乳癌と比べて予後の悪い原因と考えられている^{3)~5)}。

しかしいくつかの研究では、年齢や病期を調整すると、PABC患者の全生存期間（OS）や無病生存期間（DFS）は非妊娠期の乳癌患者と同等であると結論づけられている^{6)~8)}。これらの研究は症例数が限られ、いずれも後方視的研究であり、手術の介入の時期も妊娠中、出産後、妊娠中絶後などが混在したデー

タであるなど一定のバイアスを含むものの、妊娠中においても適切な手術療法を行うことで、非妊娠期と同等の予後が得られる可能性があることを示している。また、手術を行わずに経過観察を選択した場合の比較データは存在せず、乳癌の根治手術の遅れは生命予後に悪影響を及ぼす可能性が高く、妊娠中であっても根治的治療としての手術の意義は大きいと考えられる。

3) 胎児への影響

妊娠中の乳癌手術は、胎児にとっても安全であると考えられているが、妊娠中の外科手術においては、外科医と麻酔科医が、血液量の増加、凝固亢進、肺容量の減少、胃内容排出遅延、仰臥位低血圧といった生理的变化を常に監視する必要があるとされている²⁾。

妊娠期乳癌に対し手術を行った症例における胎児の安全性に関しては、先天性奇形、流産、周産期死亡のリスクが上昇しないことが多くの研究で報告されているが、手術と併せ薬物療法を受けている症例も混在しており、手術単独でのリスクに関するデータは乏しい^{7)9)~11)}。

一方、乳癌患者を含む妊娠中の癌罹患患者においては、手術を含めた治療の早期導入のために行われる意図的な早期出産等の理由により、低体重出生児が増加することが報告されている。このため分娩は好ましくは在胎 35 週以降まで延期することが推奨されている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

いずれのデータも乳癌を含む多種の妊娠関連癌のデータや、PABC においても手術とともに化学療法を受けている患者のデータが混在しているなど乳癌患者に対する手術単独での胎児に対する影響を示すエビデンスは限られた状態ではあるものの、適切な時期の手術および周産期管理により、胎児への影響は最小限に抑えることが可能であると考えられる。

4) 意思決定支援にあたって

妊娠中の乳癌治療においては、母体の生命予後と胎児の安全性という相反する要素の間で最適な治療方針を選択する必要がある。患者本人および家族にとって極めて困難な意思決定を伴う。手術療法は妊娠中でも比較的安全に施行可能な治療手段であり、エビデンスの蓄積は限定的ながらも、母体の予後に寄与し、胎児への影響も最小限に抑えられる可能性が示されている。

したがって、手術の適応を判断するにあたっては、乳癌の進行度や妊娠週数、母体の全身状態、施設の体制などを多職種で評価したうえで、患者の価値観や希望を尊重した個別化された支援が重要である。特に、治療によるリスクと利益を丁寧に説明し、治療のタイミングや方法について納得を得ながら意思決定を行うプロセスは、治療後の満足度や心理的安定にも大きく寄与する。

5. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer during pregnancy, surgery, general anesthesia

患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済：cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

1) Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in

- pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3158-68.
- 2) Konishi T, Fujiogi M, Shigemi D, Nishioka K, Matsui H, Fushimi K, et al. Surgical and obstetric outcomes of breast cancer surgery during pregnancy: a nationwide database study in Japan. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;195(3):289-99.
- 3) Tan QT, Alcantara VS, Sultana R, Loh KW, Go AL, Wong FY. Pregnancy-associated breast cancer: a multicenter study comparing clinicopathological factors, diagnosis and treatment outcomes with non-pregnant patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;198(1):53-66.
- 4) Shao C, Yu Z, Xiao J, Liu L, Hong F, Zhang Y, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):746.
- 5) Ali SA, Gupta S, Sehgal R, Vogel V. Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study. *Breast J*. 2012;18(2):139-44.
- 6) Iblahim EM. Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high-fertility rate. *Medical Oncology*. 2000;17(4):293-300.
- 7) Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16(1):76-82.
- 8) Framarino-Dei-Malatesta M, Piccioni MG, Brunelli R, Iannini I, Cascialli G, Sammartino P. Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:48-52.
- 9) Lataifeh IM, Al Masri M, Barahmeh S, Otay L, Obeidat N, Badran O, et al. Management of cancer during pregnancy: obstetric and neonatal outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(6):1159-64.
- 10) Sullivan E, Safi N, Li Z, Remond M, Chen TYT, Javid N, et al. Perinatal outcomes of women with gestational breast cancer in Australia and New Zealand: A prospective population-based study. *Birth*. 2022;49(4):763-73.
- 11) Maxwell CV, Al-Sehli H, Parrish J, D'Souza R. Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):79-85.

BQ10. 妊娠中の乳癌患者に放射線治療は推奨されるか？

ステートメント

妊娠期乳癌の放射線治療は、胎児被曝の安全性が確立していないため施行するべきではない。

1. BQ の背景

乳癌診療において、乳房温存術後には放射線治療を追加することが強く推奨されているが、妊娠期乳癌に対する放射線治療の安全性については確立していない。本 BQ では、妊娠期乳癌に対する放射線治療が胎児に及ぼす影響について検証する。

2. 解説

妊娠中の放射線照射による胎児への影響は、①胎児死亡、②催奇形性、③胎児発育異常や早産・精神発達遅滞、④二次発がん、という 4 つのカテゴリーに分類される。妊娠 3～8 週には 0.1～0.2Gy (100～200mGy) の胎児被曝で催奇形性が起こり得る。また、妊娠 8～25 週に 0.1～0.9Gy (100～900mGy) を超える胎児被曝があると精神発達遅滞を認めることがある。妊娠後期では、適切な遮蔽を行ったとしても胎児の成長に伴って横隔膜は上昇し、胎児が乳房照射野に近接するため被曝量も増加する。そのため、胎児死亡や出生後の発がんを誘発する可能性が指摘されている。

乳房温存術後に体外照射を行った場合も、妊娠週数の増加に伴って胎児被曝量は増加していく。Mazonakis らは、ファントムを胎児に見立てて妊娠初期・中期・後期に胎児が曝露される放射線量を計算した。温存乳房に対して予定線量 50Gy の接線照射を行うと、胎児曝露線量は妊娠初期で 21～76mGy、中期で 22～246mGy、後期では 22～586mGy と推定され、妊娠後期では器官発生異常が増加する被曝閾値を超えていた¹⁾。

乳房温存術後の放射線照射中に妊娠と診断された 2 症例の報告では、ファントムを用いて測定した胎児被曝量の実測値は 39～40mGy であった。いずれの症例も放射線照射は妊娠 5～6 週までに終了し、治療後も妊娠を継続して健常児を分娩している²⁾³⁾。Kouvaris らの報告では生後 36 カ月の時点で発達遅滞等の有害事象は認めていない³⁾。

妊娠に気づかないごく早期に放射線治療を受けた場合、どれぐらいの胎児線量が予測されるかを、最新の計算アルゴリズムであるモンテカルロシミュレーションにて線量計算を行ったデータが報告されている⁴⁾。この報告では、妊娠 8 週で乳癌温存術後の放射線治療 50Gy/25 回を受けた場合の胎児線量は 3.37 ± 2.66 mGy と評価され、確定的影響発現の閾値線量 100mGy を大きく下回り、がんや奇形発生のリスクが低いことが示された。

術中部分照射 (electron beam intraoperative radiotherapy ; ELIOT) は、理論的に胎児被曝量を安全域まで減少させることが可能である⁵⁾。しかし、妊娠期乳癌に対する臨床応用の報告はなく、現時点では安全性が確認されていないため施行すべきでない。

妊娠期乳癌に対する放射線治療は、妊娠初期・中期であれば適切な遮蔽を行うことで胎児被曝量を減少させることが可能である。しかし、放射線照射が胎児に与える影響については、一部の症例報告を除いて実験から得られた理論的データが報告されているに過ぎない。現時点では胎児被曝の安全性に関する情

報が不十分であり、乳癌術後の放射線治療は分娩後に施行することが推奨される。

NCCN ガイドラインにおいては、乳癌と診断された時点の妊娠期を第 1～3 三半期に区分しそれぞれの妊娠期における治療推奨が示されているが、いずれの妊娠期においても放射線治療は推奨されていない。放射線照射を必要とする乳房温存手術を選択する場合は、出産後の照射が推奨されている⁶⁾。

また、放射線治療後の妊娠に関しては、国際放射線防護委員会 (International Commission Radiological Protection ; ICRP) より刊行された「ICRP84 妊娠と医療放射線」に詳しく述べられている⁷⁾⁸⁾。一般的に、生殖腺へ照射を受けた場合、その後の妊娠・出産により生まれた児にがんや奇形が増加するという報告は今までに示されていない。また、原爆被爆生存者の子や孫を対象にした研究や、放射線治療を受けた小児がんの生存者に対する研究においても、子孫に対する遺伝的影響は示されていない。そのため、放射線治療後の妊娠の時期については、放射線による遺伝的影響を考慮するというよりむしろ、がんの再発のリスクや補助療法の必要性等を考慮して患者と十分に相談する必要がある。

3. 参考資料

1) キーワード

英語 : breast cancer during pregnancy, radiation therapy during pregnancy

患者の希望 : QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済 : cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Mazonakis M, Varveris H, Damilakis J, et al. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(2): 386-91. [PMID: 12527052]
- 2) Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(4): 995-9. [PMID: 9531386]
- 3) Kouvaris JR, Antypas CE, Sandilos PH, et al. Postoperative tailored radiotherapy for locally advanced breast carcinoma during pregnancy: a therapeutic dilemma. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(2): 498-9. [PMID: 10942495]
- 4) Pattarakan S, Thiansin L, Danupon N, et al. Assessment of Fetal Dose and Health Effect to the Fetus from Breast Cancer Radiotherapy during PregnancyLife (Basel). 2022;12(1):84. [PMID: 35054476]
- 5) Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy(ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(1): 100-5. [PMID: 18941842]
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer; Breast Cancer During Pregnancy, Version 5.2025 <https://www.nccn.org/> (2025/11/29 アクセス)
- 7) 日本アイソトープ協会. ICRP Publication84 妊娠と医療放射線. 丸善, 2002.
- 8) International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP.* 2000; 30(1): iii-viii, 1-43. [PMID: 11108925]
- 9) Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 328-33. [PMID: 15863381]

- 1 10) Luis SA, Christie DRH, Kaminski A, et al. Pregnancy and radiotherapy: management options for
2 minimising risk, case series and comprehensive literature review. J Med Imaging Radiat Oncol. 2009;
3 53(6): 559-68. [PMID: 20002289]
- 4 11) Ingrid B, Christianne L, Philip P, et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes,
5 presentation during pregnancy and therapeutic modalities. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022
6 Jun;82:46-59. [PMID: 35644793]
- 7

BQ11. 妊娠中の乳癌患者に内分泌療法は推奨されるか？

ステートメント

妊娠中の内分泌療法は、胎児奇形を増加させるため、行うべきではない。

1. BQ の背景

妊娠期乳癌においてはまず、妊娠継続を選択し胎児、母体への影響を考慮し乳癌治療を行うか、もしくは妊娠継続を諦め、人工妊娠中絶を選択したうえで乳癌に対する標準治療を行うかのいずれかを選択しなければならない。閉経前乳癌患者に対する内分泌療法にはタモキシフェンが用いられるが、タモキシフェンの内服により催奇形性があることが知られている。ここでは、妊娠中に内分泌療法を行った場合の胎児への安全性、また母体への影響について文献検索から検討した。

2. 解説

1) 妊娠中の内分泌療法による早産率

Schuurman らが行ったケースレビュー¹⁾では、妊娠中にタモキシフェンを内服していた 238 例の妊婦のうち、3 例の自然早産、2 例の医学的早産が報告されていた。医学的早産が選択された 2 例のうち、1 例は母親が妊娠 20 週目までタモキシフェンに曝露されており、29 週で医学的早産（誘発分娩）で出産をしていた²⁾。もう一例は、母親が妊娠 8 週まで放射線治療を、妊娠 31 週目までタモキシフェンが全身治療として使用されており、31 週で誘発分娩にて出産していた³⁾。

2) 妊娠中のタモキシフェン内服による流産率

Schuurman らが行ったケースレビュー¹⁾では報告では、タモキシフェン内服中の流産率は 6.7%（238 例中 15 例）で、内訳は原因不明の自然流産を 12 例、人工流産を 2 例、子宮外妊娠を 1 例に認めた。1st trimester にタモキシフェンに曝露された 37 件の妊娠のうち、6 件の自然流産が報告されている。不確実なデータが多いものの、一般集団における流産率と比較して「正常な範囲内」と報告している文献も存在した⁴⁾。

3) 妊娠中の内分泌療法による奇形合併率

Schuurman らが行ったケースレビュー¹⁾では、転帰が判明した 167 例の妊娠のうち、21 例（12.6%）が胎児異常を合併していた。出生した 142 例の児のうち、13 例の乳児に先天性奇形が認められていた。報告された奇形は非特異的で、ピエール・ロバン配列、ゴールデンハー症候群、曖昧な性器（陰核肥大）などが含まれていた。1st trimester 後のタモキシフェン治療後の報告は非常に限られているが、15 例中 3 例で奇形を伴っていたという報告もあり、タモキシフェンが妊娠中のどの時期でも服用すべきではないことが示唆される。Braems らでは、文献レビューに加え、製薬会社 AstraZeneca の安全性データベースの記録にアクセスし、タモキシフェン曝露中の妊娠事例をレビューしており、出生児 138 例中、奇形合併を 16 例（11.6%）で認めていた⁴⁾。AstraZeneca データベースに報告された生児出生 44 件のうち、11 人の乳児が先天性奇形を合併していた（25%）。胎児欠損を伴う人工中絶（6 件）と死産（2 件）を含めると、約 1/3 の出産において胎児欠損が確認された。奇形には、陰茎様陰核および巨大な陰唇、軽度の陰

核肥大, 軽度の陰唇癒合, 膣腺腫, 特発性乳び胸, 先天性手奇形, 口蓋裂, 耳奇形, 21 トリソミー, 頭蓋顔面欠損などが含まれていた。1st trimester 後の曝露を含む 15 件の妊娠のうち, 2 件の生児が出生時奇形を伴い, 1 件の人工中絶で胎児欠損がみられた。Buonomo らが行った系統的レビューでは, タモキシフェン曝露後の妊娠 248 件中, 満期出産した 68 人の乳児のうち, 12 人 (18%) が奇形を伴っていたと報告している⁵⁾。

これらの報告からタモキシフェン曝露における奇形合併率は, 複数のレビューで一般集団 (約 3.9%) よりも大幅に高い (12.6~18%) ことが報告されている。

4) 妊娠中の内分泌療法による児の長期予後

在胎期にタモキシフェンに曝露された児の長期予後に関する報告は限られている。1 件の症例集積と 2 件の症例報告から追跡可能な 12 例 (13w-6y, median 12m) では成長発達は正常範囲内とのデータがある^{5)~8)}。

5) 妊娠中の内分泌療法によって得られる予後改善効果

妊娠中におけるタモキシフェンの内服効果に関して, 再発乳癌に対する報告を認めるのみである。原発乳癌に対し, 妊娠中のタモキシフェンによる明らかな予後改善効果は報告されていない。むしろ, エストロゲンレベルが上昇する妊娠後期では病勢進行を認めたという報告もあり, 留意が必要である⁶⁾。

3. まとめ

タモキシフェンは動物実験で催奇形性が示されており, 妊娠中の投薬は絶対的な禁忌といえる。

タモキシフェン曝露後の胎児異常合併率は 12.6~18%と, 一般集団の主要奇形発生率 (約 3.9%) と比較して高く, 報告された奇形 (陰茎様陰核, 頭蓋顔面欠損など) は重篤なものも含まれている。

したがって, タモキシフェン内服中に偶発的な妊娠が判明した場合は胎児への潜在的リスクを考慮し, ただちにタモキシフェン投与を中止すべきである。タモキシフェン曝露児の長期的な小児転帰に関するデータは不足しており, 類似薬 (DES) との関連から, 長期フォローアップをすることが望ましい。また, 妊娠を計画している女性に対しては, 薬剤中止後 9 カ月のウォッシュアウト期間を設けることが推奨されている⁹⁾。

4. 参考資料

1) キーワード

英語: breast cancer during pregnancy, endocrine therapy

患者の希望: QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済: cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

1) Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? Breast Cancer Res Treat. 2019; 175(1): 17-25. [PMID: 30707336]

2) Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM (1997) Ambiguous genitalia in infant exposed to

- 1 tamoxifen in utero. Lancet 350(9072):183)
- 2 3) Isaacs RJ, Hunter W, Clark K (2001) Tamoxifen as systemic treat-ment of advanced breast cancer during
- 3 pregnancy-case report and literature review.
- 4 4) Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van de Broecke R (2011) Use of tamoxifen before and
- 5 during pregnancy. Oncologist 16(11):1547–1551
- 6 5) Buonomo B. et al. Tamoxifen Exposure during Pregnancy: A Systematic Review and Three More Cases.
- 7 PMID: 32398983
- 8 6) Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during
- 9 pregnancy-case report and literature review. Gynecol Oncol. 2001; 80(3): 405-8. [PMID: 11263941]
- 10 7) Athman Omar AM. et al. Tamoxifen exposure in pregnancy after synchronous breast and thyroid cancer.
- 11 PMID: 33209116
- 12 8) Okada Y. et al. A Follow-Up Report of an Infant Born to a Mother Receiving Tamoxifen. PMID:
- 13 32774971
- 14 9) タモキシフェン錠添付文書
- 15 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730869_4291003F1244_1_08
- 16

CQ9. 妊娠中の乳癌患者に乳房温存療法は推奨されるか？

妊娠期乳癌患者に対し、腫瘍学的適応が満たされ、出産後の放射線治療を遅滞なく実施可能で、患者の価値観により希望する場合等の条件のもとで乳房温存療法を推奨し、これらを満たさない場合は乳房全切除術を推奨する。

妊娠中の乳房温存療法の実施には、腫瘍学的適応が満たされること、放射線治療が遅滞なく実施可能であることが前提となる。そのうえで、妊娠中の乳房温存療法に関するエビデンスの不確実性を踏まえて、患者と医療者の十分な協働意思決定が得られた場合は、乳房温存療法は推奨される。ただし、これらを満たさない場合は乳房全摘術を推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率：70%(7/10)】

推奨の解説：妊娠期乳癌患者に対しては、上記条件のもとで非妊娠期乳癌と比較して乳癌治療が遜色なく行えることを前提に乳房温存療法を行うことが考慮される。

1. CQの背景

乳癌初期治療における手術療法として、腫瘍径等の条件を満たす場合は乳房温存療法（乳房温存手術＋放射線療法）の適応となるが、妊娠中は画像診断が不十分になり得ること、放射線治療が出産後となり遅延が生じること等を考慮し適応を検討する必要がある。妊娠中に乳癌手術を行う場合の術式選択について主要なアウトカムを比較検討し、その有用性とリスクについて議論、推奨を提示することで、治療方針決定の補助になることが期待される。

2. アウトカムの設定

本 CQ では妊娠期乳癌患者が妊娠中に乳房温存療法を行う群と、乳房全切除術を行う群または非妊娠時に乳房温存療法を行う群の2群間で、「局所再発率」「乳癌無病生存期間（DFS）」「全生存期間（OS）」「周術期合併症（出生児に対する影響，術後合併症）」を評価した。

3. 採用論文

2020年から2025年の間に掲載された文献の中から検索を行い、検索された101編から12編を二次スクリーニングに採用し、最終的に残った4編に前版で採用された4編の文献を加え、うちシステマティックレビューの対象として計7編^{1)~7)}（1編の介入研究，2編の症例対照研究，4編の症例集積報告）を最終評価に採用して、4つのアウトカムに関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 局所再発率

介入研究（feasibility study）1編，症例対照研究1編，症例集積報告3編による定性的システマティックレビューでは、術式による明らかな局所再発率の差は認められなかった。妊娠中に行った手術の術式比較は2編のみで、妊娠初期（1st trimester）を対象とした乳房温存療法と乳房全切除術の比較介入研究で

は、乳房温存療法後5年以内に局所再発は認められず、対照群では4例(30.8%)が3~7年後に再発した。さらに乳房温存療法を受けた4例では、6~13年後に局所再発または新たな癌腫が認められたが、症例選択やプロトコルの詳細が不明で情報提供にバイアスの可能性が考えられた¹⁾。また、妊娠中での乳房温存療法と乳房全切除術を比較した症例集積報告では、中央値87カ月間の追跡期間において局所再発は認められなかった²⁾。

他、授乳期乳癌と妊娠期乳癌での比較が1編、妊娠期と産後を合わせた症例で検討した報告が2編で、妊娠中および産後1年以内の乳癌手術症例で術式比較をした症例対照研究では、乳房全切除症例の局所再発率は10%(4例胸壁)、乳房温存症例では37%(2例リンパ節、同側乳房7例)で有意差を認めているが、リンパ節再発症例を除外して解析すると有意差は認められなかった³⁾。他2編の症例集積報告では乳房温存症例に局所再発は認められなかった⁴⁾⁵⁾。

出産後に手術を行った例を含めての検討が含まれていること、単一施設での報告が多く研究数が少ないこと、病期の進行した症例が乳房全切除術となっている傾向が高くバイアスリスクが非常に高いことから、**エビデンスの確実性は非常に低い**とした。

2) 無病生存期間 (DFS)

2編の症例対照研究と2編の症例集積報告による定性的システマティックレビューでは、術式での比較においても非妊娠症例との比較においてもDFSおよび遠隔再発率に有意差は認められなかった。妊娠中での術式比較をした症例集積報告では、乳房全切除術症例6例中再発は1例(追跡期中央値54カ月)、乳房温存療法症例10例中再発は1例(追跡期間中央値78カ月)と報告されている²⁾。また、妊娠中および産後1年以内の手術症例で術式比較を行った症例対照研究では、5年無遠隔再発率は乳房全切除術症例73%、乳房温存療法症例81%(27例中6例再発)であり有意差を認めなかった³⁾。乳房温存療法を受けた同様の背景因子をもつ妊娠期乳癌症例と非妊娠期乳癌症例を比較した症例対照研究では、3年無病生存率が妊娠群で79.3%、非妊娠群で81.7%と有意差は認められなかった⁶⁾。

出産後に手術を行った例が含まれていたこと、フォローアップ期間が5年に満たない報告が多いこと、単一施設での報告が多く研究数が少ないこと、すべて観察研究であることから**エビデンスの確実性は非常に低い**とした。

3) 全生存期間 (OS)

2編の症例対照研究と1編の症例集積報告による定性的システマティックレビューでは、術式での比較においても非妊娠症例との比較においてもOSに明らかな差は認められなかった。妊娠中での術式比較をした症例集積報告では、乳房全切除術症例6例中死亡は1例(追跡期中央値54カ月)、乳房温存療法症例10例中死亡は2例(うち再発は1例のみ、追跡期間中央値78カ月)であった²⁾。また、妊娠中および産後1年以内の手術症例での術式比較を行った症例対照研究では、5年生存率は、乳房全切除術症例57%、乳房温存療法症例59%であり有意差を認めなかった³⁾。乳房温存療法を受けた同様の背景因子をもつ妊娠期乳癌症例と非妊娠期乳癌症例を比較した症例対照研究では、3年生存率が妊娠群で87.3%、非妊娠群で89%と有意差は認められなかった⁶⁾。

出産後に手術を行った例が含まれていたこと、フォローアップ期間が5年に満たない報告が多いこと、単一施設での報告が多く研究数が少ないこと、すべて観察研究であることから**エビデンスの確実性は非**

常に低いとした。

4) 周術期合併症（出生児に対する影響、術後合併症）

産後出生児に関する報告が4編〔介入研究（feasibility study）1編，症例集積報告2件，症例対照研究1件〕，術後合併症に関する報告が1編（症例集積報告）あり，定性的システマティックレビューでは，出生児の奇形・合併症，術後合併症に差は認めなかった。産後出生児に関する4編の報告のうち，妊娠中の術式比較をした比較介入研究¹⁾と症例集積報告²⁾，妊娠期と産後に乳房温存療法を施行した症例を合わせた症例集積報告⁵⁾，背景因子をそろえた妊娠期乳癌と非妊娠期乳癌での乳房温存療法症例を比較した症例対照研究⁶⁾において，いずれも出生児の発達，奇形についての異常は報告されていない。ただし，妊娠初期に乳癌と診断された場合や病状によって妊娠中絶を行った例や，早産に関連する有害事象を伴っていた報告²⁾⁶⁾もあった。術後合併症については，妊娠20週以降産後18カ月までに乳房手術を受けた症例に対し，術後90日以内の合併症の有無で比較された症例集積報告があり，術後合併症は乳房全切除術症例13.6%，乳房温存術症例8.7%で術式比較での有意差はなかったが乳房温存術症例でやや少ない傾向であった。妊娠中に手術を行った全症例のうち術後合併症は6.3%にみられ，最も多かった合併症は漿液腫，次いで手術部位感染であった⁷⁾。

出産後に手術を行った例が含まれていたこと，単一施設での報告が多く研究数が少ないこと，多くがフォローアップ期間が5年に満たない観察研究であることからエビデンスの確実性は非常に低いとした。

5. システマティックレビューのまとめ

介入研究1編，症例対照研究2編，症例集積報告4編から，

- ・局所再発率
- ・無病生存期間（DFS）
- ・全生存期間（OS）
- ・周術期合併症（出生児に対する影響，術後合併症）

の4つのアウトカムについて検討した。

益：妊娠中の乳房温存療法は，妊娠中に乳房全切除術を行った群および非妊娠時に乳房温存療法を行った群と比較して，DFS，OSに差がないことがいずれの報告においても示唆された。

害：局所再発に関しては，妊娠中に乳房全切除術を行った群および妊娠期と産後を合わせた症例で乳房全切除療法を行った群と比較して，局所再発率に差がないことがいずれの報告においても示唆された。周術期合併症については，出生児の奇形や発達異常についての報告はみられず，術後合併症についての報告は1編であったが術式による有意差は認められなかった。ただし，病状や妊娠週数によっては，妊娠中絶や早産が認められた。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は，乳癌治療医5人，産婦人科医4人，がん看護専門看護師1人，生命倫理専門家1人，経験者1人の合計12人であった。申告の結果，経済的・アカデミック両者のCOIによる申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し，委員全員の各々の意見を提示したうえで，10人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

妊娠期乳癌患者に対する乳房温存療法の是非に関する問題は、臨床現場において妊娠期乳癌の術式選択は常々行われており、妊娠特有の要因が決定に大きく影響すること、患者の授乳希望、整容性、再発回避など価値観への影響が大きいことなどを踏まえ、優先される事項であるとの総意が確認された（「優先事項である」7人、「おそらく優先事項である」3人）。

望ましい効果については、予後（DFS, OS）について症例集積・観察研究が中心ではあるが、妊娠期特有条件下でも明確な悪化を示す一貫したエビデンスはなく非劣性が示唆されること、また、今回システマティックレビューのアウトカムに含まれていなかった項目ではあるが、乳房温存療法の整容性・心理的満足、侵襲の低減、回復の速さ等の臨床的メリットによる患者満足度の向上が期待されることは臨床上当らからであり、望ましい効果は「中」9人、「小さい」1人となった。

望ましくない効果として、局所再発率、周術期合併症が挙げられる。妊娠中に乳房温存術を選択すると術後放射線治療は原則出産後となり照射開始の遅延による局所再発リスク上昇への懸念がある一方、症例背景の交絡が大きい報告が多いものの明らかに乳房温存療法で有意に悪化したことを示すエビデンスはみられていない。また、妊娠中に行える画像検査の制約（乳房造影MRIが実施できない等）により切除範囲の評価が不確実となるため切除マージンが不十分になり、再手術の可能性が増えるリスクや、放射線照射後の授乳困難・乳汁分泌に伴う局所管理負担など患者の生活への影響などについても指摘された。術後合併症（主に感染、漿液腫）や出生児への不利益の増加は示されていないが、特に術後合併症は1編の報告のみで症例数も少なくエビデンスは乏しいとされた。以上より、望ましくない効果については「小」8人、「中」1人、「分からない」1人となった。他に、施設・地域差に起因する画像精度・術者熟練度のばらつきが影響する可能性についての意見もあった。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

主要アウトカム（DFS/OS, 局所再発）は小規模な症例集積・非無作為化研究に依存し、選択バイアス・交絡・不精確性が大きく定性的システマティックレビューでのエビデンスの確実性（強さ）ではすべて「非常に低い」であった。一方で、妊娠特有条件（画像制約、放射線遅延）下での長期アウトカムや患者中心アウトカムの直接的エビデンスを含め、妊娠期限定のエビデンスレベルの高い比較データが存在しないことも指摘された。以上よりエビデンスの確実性については9人が「弱（GRADE：低）」、1人が「非常に弱い」と回答し、アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は弱と判断した。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観、満足度に関する比較研究はなかった。経験者委員含め複数委員から、患者は産後の治療や術後再発（母体予後）への不安の他、胎児安全性、授乳の可否、整容性への満足度、妊娠を理由に全切除術を第一選択と固定化されることへの心理的負担や育児と治療の両立の困難さなど複数の価値を重視していることが挙げられた。主要なアウトカムをどの程度重視するかの価値観について、重要な不確実性またはばらつきが「あり」とした委員が9人、「可能性あり」とした委員が1人であった。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

今回設定されたアウトカムでは、妊娠期乳癌患者に対する乳房温存療法の望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「小」と回答した委員が大半であった。その他、整容性、侵襲の低減、患者満足度という望ましい効果がある一方で、放射線治療開始遅延、画像評価の制約、再手術リスク等の望ましくない効果が存在し、総合評価では一律の優位性は示しにくいことが議論された。以上より望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、妊娠中の乳房温存療法と乳房全切除術を比べ「いずれも優位でない」が8人、「条件により温存療法がおそらく優位」が2人であった。また、「条件」としては、サブタイプがLuminalなど進行の緩徐なものが予想されること、腫瘍サイズが小さいこと、出産時期が近く放射線照射の計画が合理的であること、などが挙げられた。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する採用研究はなかった。ただし、乳房温存療法は術後放射線の追加により通院・管理コストが増える可能性があること、乳房全切除術では症例により放射線不要となり費用面で有利な場面がある一方で、再建の有無により費用が変動すること、間接費用（交通、卓司、機会損失）増加の可能性などが指摘された。

妊娠中の乳房温存療法の容認性については、患者にとって乳房温存療法は整容性・満足度の観点で受容性が高く、医療者も予後悪化の明確なエビデンスがない限り患者希望を尊重する形で容認可能と考えられること、放射線治療の開始遅延・通院負担に関する情報提供と同意、周産期連携体制の前提がより容認性を高めると考えられる意見が出された。一方で造影MRIなど乳房温存術を適切に行うための画像診断が妊娠中は制限されることから医療者によっても選択肢のばらつきがあるのではないかとする意見や、サブタイプなどの臨床病理学的要素、患者の個々の状況からも選択への影響があり得るという意見もあった。以上により、乳房温存療法という選択肢は、「おそらく妥当な選択肢である」が5人、「さまざま」が5人であった。

実行可能性については、地域差等により妊娠期乳癌を受け入れ可能な施設と受け入れ困難な施設がある点や、妊娠期乳癌に対する熟練度について考慮する必要がある、「さまざま」で全員一致し条件付きで実行可能であるとした。条件については、妊娠中の手術自体は技術的には可能であり、造影MRI未実施下での画像戦略においてチームの熟練度により適切な切除・マージン確保は可能となるという意見があった。また、出産後の放射線療法体制の確保、育児と両立した連日通院照射への支援、周産期、乳腺外科、放射線治療の多職種連携が保障される環境が求められるという意見で一致した。

6) 推奨のグレーディング

アウトカムのエビデンス、効果のバランス、臨床病理学的因子、患者の価値観や出産までの時期（術後照射までの時期）等を鑑みて、妊娠期乳癌患者に対し非妊娠期乳癌と比較して遜色なく乳癌治療が行えることを考慮すると、腫瘍学的適応が満たされ、出産後の放射線治療を遅滞なく実施可能で、患者が整容性を強く希望する場合に症例選択的に乳房温存療法を推奨できると考えられた。

以上より、本CQの推奨草案は以下とした。

推奨草案：妊娠中乳癌患者に対する乳房温存療法は、以下の条件を満たす場合に選択肢として条件付きで推奨する。

- 1 腫瘍学的適応（腫瘍径が小さい，ステージが低い，リンパ節転移陰性，切除マージン確保
2 が見込める等）。
- 3 2. 出産後の放射線治療を遅滞なく実施できる体制・計画がある。
- 4 3. 妊娠中でも必要な補助療法（可能な範囲の化学療法等）が実施可能であり，過度な治療遅
5 延が生じない。
- 6 4. 画像制約下でも妥当な局在・範囲評価が可能（超音波中心，マンモグラフィの可否を勘案）。
- 7 5. 患者が整容性・授乳希望・通院負担等について十分な情報提供を受け，過小診断による再
8 手術や局所再発率上昇のリスクも理解した上で協働意思決定（shared decision making；
9 SDM）がなされている。

10 最終投票には投票者 12 人中 10 人が投票に参加し，「当該介入（乳房温存療法）または比較対象（乳房
11 全切除術）のいずれかについての条件付きの推奨」に 7 人，「当該介入の条件付き推奨」に 3 人が投票し
12 た（合意率 70%）。会議に参加できなかった投票者も会議後議論を踏まえ検討して投票を行い，「いづれ
13 かの条件付きの推奨」が 9 人となり合意形成に至った（合意形成率 75%）。

14 上記条件を満たす症例では，生命予後の大きな不利益が示されておらず，整容性・満足度・侵襲低減の
15 利益が期待されるため，乳房温存療法を条件付きで推奨することが妥当と考えられるが，条件を満たさな
16 い場合は乳房全切除術が推奨される。また，妊娠中期や後期で出産が近い症例（照射遅延が短い）では温
17 存療法の適応が広がる可能性があり，Luminal など再発リスクが比較的低いサブタイプ，小型腫瘍・リン
18 パ節転移陰性症例は温存療法が適する傾向にあると考えられた。一方で，トリプルネガティブ・高増殖
19 度・HER2 陽性など再発高リスク症例では，化学療法を優先することや照射遅延の影響をより慎重に評価
20 すべきである。

21 妊娠期乳癌患者に乳房温存療法を実施する際に求められる事項として，周産期医療，乳腺外科，放射
22 線治療，腫瘍内科，看護，必要に応じて新生児科・麻酔科の多職種連携体制の構築，出産後の照射計画・
23 支援（託児・交通）を含む通院負担軽減策の準備や寡分割照射等の短期照射プロトコルの検討，造影 MRI
24 未実施下での画像評価プロトコルの標準化，温存術症例選択の基準（腫瘍サイズ，切除マージン，リンパ
25 節評価等）の明確化と協働意思決定（shared decision making；SDM）の実施が挙げられた。

27 7. 関連する診療ガイドラインの記載

28 NCCN ガイドライン⁸⁾では，遠隔転移のない妊娠期乳癌の初期治療において，乳房温存療法の生存転
29 帰は非妊娠期乳癌と同等であり，乳房温存術が考慮されるのは妊娠中期（second trimester）以降と推奨
30 されている。妊娠中のどの時期においても放射線療法は胎児へのリスクを考慮して避けること，一般的に
31 各治療法（手術，放射線療法，化学療法）の間隔は 12～16 週間が許容範囲とされていることが挙げられ
32 ている。放射線療法を出産後まで遅らせることが許容される場合においては，乳房温存療法が生存率に悪
33 影響を及ぼすことはないとの報告があり²⁾⁵⁾，また，妊娠 25 週以降に手術を行う場合には，産婦人科や
34 新生児科との連携が必要と言及されている。

35 ESMO ガイドライン⁹⁾でも，乳房全切除術または乳房温存療法のどちらを選択するかは非妊娠期での
36 標準的な方針に従うべきであるとするものの，術後放射線治療は出産後まで延期することが望ましく，妊
37 娠初期（1st trimester）に乳房温存術が計画されている場合，放射線治療が 6 カ月以上遅れると局所再発
38 のリスクを高める可能性がある¹⁰⁾ことを認識しておくべきとされている。

一方で、ASCO ガイドライン¹¹⁾では、妊娠中の外科手術において自然流産や早産のリスクが低いのは妊娠中期であるが、多職種チームで連携し適切な予防措置を講じれば乳房全切除術・乳房温存術とも妊娠期間を通じて安全に実施可能¹²⁾であること、近年の放射線治療技術の進歩により、妊娠中の乳癌治療での IORT (Intraoperative Radiation Therapy: 術中放射線治療) では胎児被曝線量が大幅に軽減されたという報告¹³⁾についても言及されている。

8. 今後のモニタリング

局所再発率や予後 (DFS/OS)、再手術率、および産後の放射線治療開始の遅延状況を前方視的にモニタリングするとともに、整容性、QOL、授乳機能、心理的負担といった患者報告アウトカム (PROs) を継続的に評価する情報蓄積が不可欠である。今後の研究においては、十分な症例数による乳房温存療法と全切除術の長期比較研究や、放射線治療の遅延が予後に与える影響の定量化、さらには画像制約下での診断精度向上に向けたプロトコルの確立が求められる。併せて、患者の価値観を反映した協働意思決定 (SDM) の介入効果を検証し、医学的妥当性と患者の QOL の双方が最適化される治療戦略の構築が今後優先されることが望まれる。

9. 外部評価結果の反映

(外部評価後、修正点があれば追記)

10. 参考資料

1) キーワード

英語: breast cancer during pregnancy, breast conserving surgery, radiation therapy, complication
患者の希望: QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret
経済: cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Blundo C, Giroda M, Fusco N, et al. Early breast cancers during pregnancy treated with breast-conserving surgery in the first trimester of gestation: A feasibility study. *Front Oncol.* 2021; 11: 723693. [PMID: 34504801]
- 2) Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, et al. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20(5): 442-4. [PMID: 16113569]
- 3) Beriwal S, Rungruang B, Soran A, et al. Comparison of locoregional recurrence with mastectomy vs. breast conserving surgery in Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC). *Cancers (Basel).* 2009; 1(1): 12-20. [PMID: 24280969]
- 4) Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(3): 232-6. [PMID: 15780556]
- 5) Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery.* 2002; 131(1): 108-10. [PMID: 11812971]
- 6) Feng C, Yu D, Qian J. Long-term results and predictors of survival after conservative breast surgery

for breast cancer during pregnancy. Med Sci Monit. 2019; 25: 8587-94. [PMID: 31725704]

7) Chen JH, Warneke CL, Middleton L, et al. Complication rates are low after invasive procedures on the lactating breast in patients treated for breast cancer during pregnancy. Ann Surg Oncol. 2025; 32(11): 8196-206. [PMID: 40676422]

8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer; Breast Cancer During Pregnancy, Version5.2025.
<https://www.nccn.org/> (2025/12 アクセス)

9) Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi160-70. [PMID: 23813932]

10) Chen Z, King W, Pearcey R, et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. Radiother Oncol. 2008; 87(1): 3-16. [PMID: 18160158]

11) Loren AW, Lacchetti C, Amant F, et al. Management of Cancer During Pregnancy: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2026; 44(3): 200-51. [PMID: 41380115]

12) Roesch E, Maggiotto A, Valente SA. Multidisciplinary Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. JCO Oncol Pract. 2025; 21(3): 313-21. [PMID: 39383485]

13) Leonardi M, Cecconi A, Luraschi R, et al. Electron Beam Intraoperative Radiotherapy (ELIOT) in pregnant women with breast cancer: From in vivo dosimetry to clinical practice. Breast Care (Basel). 2017; 12(6): 396-400. [PMID: 29456472]

3) SR 資料

(掲載準備中)

CQ10. 妊娠中の乳癌患者にセンチネルリンパ節生検は推奨されるか？

妊娠期乳癌に対し、センチネルリンパ節生検を行うことを提案する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：非常に弱い，合意率：100%（9/9）】

推奨の解説：センチネルリンパ節生検（SLNB）は一般的な早期乳癌の診療において、腋窩リンパ節郭清に比較して有害事象の少ない術式であり、標準的術式である。妊娠期乳癌症例においても、その有用性は変わらないと考えられる。妊娠中の SLNB の偽陰性率は、非妊娠中の実施と遜色ないものの、使用するトレーサー（色素，RI）の安全性については不確実な点もあり、実臨床で実施する場合はその点についての十分な説明をしたうえで行うことが望ましい。

1. CQ の背景

センチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy；SLNB）術は臨床的にリンパ節に転移を認めない早期乳癌に対する局所治療としての標準的手術術式である。腋窩郭清に比較し、リンパ浮腫や術後の上肢運動制限および知覚異常等の有害事象が少なく、QOL の向上に寄与する縮小手術と位置づけられている。本術式を実施するには、センチネルリンパ節（SLN）のマーキングに放射性同位元素（ラジオアイソトープ：RI）もしくは色素をトレーサーとして使用する。

妊娠中に早期乳癌に対する手術を行う場合、SLNB の有用性、安全性とリスクについて議論、推奨を提示することで、術式選択として大きな助けになることが期待される。

2. アウトカムの設定

本 CQ では妊娠中の乳癌患者を対象として、色素や RI を用いて SLNB 手術を行う（以下、SLNB を行う）ことを介入、SLNB 手術を行わずに従来の標準術式である腋窩郭清を行う（以下、腋窩郭清を行う）ことを比較として、「センチネル同定率」「偽陰性率」「早産率」「流産率」「奇形合併率」について評価した。

3. 採用論文

妊娠期乳癌患者における SLNB 施行の報告として、症例集積 7 編を採用した^{1)~7)}。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) センチネル同定率

5 編の症例集積報告があった^{1)~5)}。5 報のうち 1 報²⁾を除き同定率は 100%で、非同定のあった 1 報も同定率 99.3%（145 例中）と高い同定率を認め、非一貫性は低い。ただし、5 報中 4 報は症例数が 3~25 例と少なく不精確性は高い。RI もしくは色素のトレーサーが多様であること、研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることからエビデンスの確実性は非常に弱とした。

2) 偽陰性率

5 編の症例集積報告^{1)~5)}があった。Gropper らの報告では 25 例中 1 例で non-SLN に転移が認められ

ている¹⁾。Han らの報告では 145 例で SLNB を行い偽陰性は報告されていないが、1 例で SLN が同定できず、また 1 例で患側の腋窩リンパ節再発（観察期間 48 カ月）が認められている²⁾。偽陰性率が低い結果について非一貫性は低いと考えられるが、RI もしくは色素のトレーサーが多様であること、研究の異質性、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることから**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

3) 早産率

4 編の症例集積報告ではイベント発生率は 27.3%（6/22 症例）であった^{3)5)~7)}。いずれも症例数は 2~12 例と少なく、不精確性が高い。また、各報告の早産率は 0~50%と非一貫性が高い。早産の背景には、化学療法中の破水、術後トラスツズマブ投与のための帝王切開による出産、センチネルリンパ節生検前より認めた胎児の VSD による心不全合併のための帝王切開等、センチネルリンパ節生検との因果関係はない、あるいは不明であった。妊娠中の乳癌において早産率を上昇させるとはいえない。**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

4) 流産率

7 編の症例集積報告ではイベント発生率は 1.0%（2/202 症例）であった^{1)~7)}。7 報中 6 報は症例数が 3~25 例と少なく、不精確性が高い。1 報を除き流産率は 0%で、流産を認めた 1 報²⁾でも 1.37%（2/145 例）と低く、非一貫性は低い。また本術式との因果関係は判断できない。比較対象がないこと、RI もしくは色素のトレーサーが多様であること、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることから**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

5) 奇形合併率

6 編の症例集積報告ではイベント発生率は 1.0%（2/183 症例）であった^{1)~6)}。1 例は手術施行時にはすでに診断されていた心室中隔欠損症である³⁾。もう 1 例は口蓋裂であるが、母体に口蓋裂に対するリスク因子が報告されている¹⁾。本術式との因果関係は記述されていない。比較対象がないこと、RI もしくは色素のトレーサーが多様であること、研究数が少ないこと、すべてが観察研究であることから**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

5. システマティックレビューのまとめ

症例集積研究 7 編の報告から、

- ・センチネル同定率
- ・偽陰性率
- ・早産率
- ・流産率
- ・奇形合併率

の 5 つのアウトカムについて検討した。

すべての報告において比較対照（この CQ の場合、妊娠期乳癌で SLNB を非施行群＝腋窩郭清を行う）がないため、単一群でのアウトカム評価となる。注意点として SLNB 施行におけるトレーサーについては色素（イソスルファンブルー、メチレンブルー、用いた色素が不明等）、RI、併用等が混在しており背

景にばらつきがみられる。

益: アウトカム評価はセンチネル同定率、偽陰性率、早産率、流産率、奇形合併率の5項目であり、いずれも直接的な益を問うものではない。腋窩郭清と比較した SLNB の益については、非妊娠期乳癌症例における検討で示されており、今回、妊娠期においても益は共通であるという前提が討議のうえ、確認された。介入方法の妥当性を問う「センチネル同定率」「偽陰性率」が間接的な益のアウトカムとなり得るが、妊娠期乳癌患者において、非妊娠期症例と遜色のない結果であると考えられた。

害: 早産率、流産率、奇形合併率が該当する。早産率の報告については、報告数が少なく、またばらつきがあるが、SLNB 手術との関連は低いと考えられた。流産率、奇形合併率についても、妊娠期乳癌患者における SLNB によるリスクが上昇するという報告はなかった。今回検討した3つのアウトカムいずれにおいても、妊娠期乳癌患者における SLNB は害となる可能性は低いと考えられる。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医3人、産婦人科医3人、看護師・倫理・患者各々1人ずつの合計9人と統括委員が参加し議論を行った。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、委員全員の各々の意見を提示したうえで、11人中9人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

今回の検討では、「センチネル同定率」「偽陰性率」「早産率」「流産率」「奇形合併率」の5項目がアウトカムに設定されていた。センチネル同定率、偽陰性率は非妊娠期と比較対象として精度の非劣勢を評価する項目、早産率、流産率、奇形合併率は妊娠期症例に対する安全性を評価する項目である。この5項目について、妊娠期女性を対象として SLNB を行う群と腋窩郭清を実施した群を直接比較した研究はなかった。

腋窩郭清と比較した SLNB の益は、非妊娠期乳癌症例において明らかである。今回のシステマティックレビューにより、センチネル同定率および偽陰性率については、妊娠期女性におけるデータと、非妊娠期女性における標準的データは同等と考えられた。望ましい効果は中～大きいと確認された。

早産率、流産率、奇形合併率については、使用する色素もしくは RI のトレーサーに起因する可能性が検討されたが、詳細が記載されていない報告があり、また症例数、イベント数は少なく、評価困難であると考えられた。望ましくない効果について「わずか」と考えられた。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は非常に弱いと判断した。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する研究は抽出されなかった。

今回評価した「センチネル同定率」「偽陰性率」「早産率」「流産率」「奇形合併率」の5つのアウトカムは、いずれも等しく重視されると考えられた。主要なアウトカムをどの程度重要視するかについて「ばらつきはおそらくなし」が統一見解となった。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

SLNB が臨床的に、リンパ節転移陰性の症例に対する乳癌手術として非妊娠期においては標準術式であり、その益については妊娠期を問わずに共通であるという認識を確認したうえで、議論を行った。今回評価されているアウトカムであるセンチネル同定率、偽陰性率、早産率、流産率、奇形合併率のいずれも、妊娠中に実施することで腋窩郭清に比較し、害は増大する可能性は低いと考えられた。しかし症例集積報告のみであり、比較対照研究があるわけではなくエビデンスレベルは高くない。また施行方法は色素法、RI 法、併用法等が混在しており、用いるトレーサーについても海外報告では本邦では保険適用のないイソスルフアンブルー、メチレンブルーを用いた検討があること、比較的安全性が高いとされる RI 法は本邦においては施設制限があるため、実施においては慎重な検討のうえで行うことが望ましいと考えられた。望ましい効果と望ましくない効果のバランスに対する投票では、投票者全員が、「おそらく SLNB が腋窩郭清に比較し優位」とした。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する研究は抽出されなかった。非妊娠期と同等の費用対効果があると想定できると考えられた。費用対効果に対する投票では投票者全員が、「おそらく SLNB が腋窩郭清に比較し優位」とした。容認性および実行可能性については、前述のように RI 法に関する施設制限があることを踏まえて議論された。投票者全員が SLNB は重要な利害関係者にとって「おそらく妥当な選択肢である」とした。実行可能性については「おそらく、はい」が 5 人、「はい」が 3 人であった。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：臨床的にリンパ節転移を認めない妊娠期乳癌に対する手術療法として、センチネルリンパ節生検を行うことを提案する。

最終投票には投票者 11 人中 9 人が投票に参加し、9 人が推奨草案を支持した（合意形成 100%）。会議に参加できなかった投票者 2 人も会議後議論を踏まえ検討し、投票を行い 11/11 人（100%）の合意形成に至り、「当該介入の条件付きの推奨」を推奨することを 11 人全員が支持した。今回設定したアウトカムのエビデンスの確実性は非常に弱いと評価した一方で、害の増大はわずかで、SLNB の有用性は妊娠期においても同等と評価されたことを反映したものである。妊娠期乳癌に対して安全に手術を施行できるような施設である場合、妊娠期であるという理由だけで SLNB を避ける必要はないと考えられる。

注意をすべき点としては、使用するトレーサーの選択にある。今回検討した研究では色素法、RI 法、併用法が混在していた。RI は、実施に伴う推定胎児被曝量は少なく、トレーサーとしては安全性の観点から推奨される^{8)~10)}。色素法においては海外の報告ではイソスルフアンブルーやメチレンブルーを用いた報告が多いが、両者は本邦において SLNB の同定目的の使用は保険適用ではない。イソスルフアンブルーによる重度のアレルギーは 0.5~1.1%と報告されており、胎児への安全性が確認されていない¹¹⁾。メチレンブルーはメトヘモグロビン血症治療薬であり、胎児への安全性が確認されていない。本邦で SLN の同定に適応のある色素トレーサーはインジゴカルミンとインドシアニンググリーンがある。非妊娠期の

女性を対象に実施された臨床試験ではインジゴカルミンを主とした青色色素によるアレルギーは0.008%と低率であった¹²⁾。インジゴカルミンおよびインドシアニングリーンの添付文書ではともに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とされている。

妊娠期乳癌患者に対する SLNB を行う場合には、安全性の観点から RI 法が最も安全性に関するエビデンスがあり、用いることが第一に推奨される。RI を用いることができない施設においては、インジゴカルミンもしくはインドシアノグリーンによる色素法も許容されるが、安全性への配慮も含め適切に対応できる施設で行われることが望まれる。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

ESMO のガイドラインおよびその後のエキスパートコンセンサスの報告では、SLNB は低用量のテクネシウム (Tc) 標識アルブミンナノコロイドを用いることで、妊娠中でも実施可能である。投与した放射性物質の約 90%はセンチネル節に集積し、胎児被曝は極めて低い。一方青色色素の使用は 2%程度のアレルギーのリスクがあり、推奨しないとしている^{13)~14)}。

ASCO ガイドライン¹⁵⁾においては妊娠期において SLNB を実施してもよい。30 週未満の妊婦における放射性コロイドを用いた SLNB の安全性データは限られているが、テクネシウム ^{99m}sulfur colloid (RI コロイド) は使用可能と考えられる。一方でイソスルファンプルーとメチレンブルーは安全ではない、とし、“shared patient-clinician decision making”を要するとしている。

NCCN ガイドラインでは、妊娠期乳癌における SLNB の感度および特異度に関するデータはなく、適応は個別に判断されるべきであるとしている。また RI 法 (スズコロイド) は安全と考えられるが、青色色素トレーサーの使用は妊娠期は禁忌としている¹⁶⁾。

8. 今後のモニタリング

妊娠中の乳癌患者に対する手術は、外科、産婦人科、麻酔科、新生児科等の専門診療科の連携が必須であり、現状では限られた施設で行われている。さらに SLNB は、RI 使用の施設要件および適切なトレーサーの選択等の配慮を要する。実施の不利益がないかについては、今後も慎重な情報集積とモニタリングの必要がある。

9. 参考資料

1) 参考文献

- 1) Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(8): 2506-11. [PMID: 24756813]
- 2) Han SN, Amant F, Cardonick EH, et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 168(2): 551-7. [PMID: 29235045]
- 3) Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(1): 78-83. [PMID: 19662412]
- 4) Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely

- undergo lymphatic mapping. *Breast J.* 2008; 14(3): 250-4. [PMID: 18476883]
- 5) Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(1): 218-21. [PMID: 17066225]
- 6) Safi N, Saunders C, Anazodo A, Dickinson JE, Boyle F, Ives A, Wang A, Li Z, Sullivan E. Clinical Decision Making in the Management of Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: A Review and Case Series Analysis. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2022 Jun;11(3):245-251. doi: 10.1089/jayao.2021.0054. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34813371.
- 7) Matos E, Ovaricek T. Breast cancer during pregnancy: retrospective institutional case series. *Radiol Oncol.* 2021 May 4;55(3):362-368. doi: 10.2478/raon-2021-0022. PMID: 33939895; PMCID: PMC8366736.
- 8) Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15(9): 1348-51. [PMID: 15319240]
- 9) Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(5): 1143-7. [PMID: 19267158]
- 10) Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J.* 2004; 10(6): 492-5. [PMID: 15569204]
- 11) Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg.* 2002; 95(2): 385-8, table of contents. [PMID: 12145056]
- 12) 津川浩一郎, 中村清吾. センチネルリンパ節生検に関する全国アンケート調査結果報告と今後の展望—臨床確認試験から保険適応承認に向けて—. *乳癌の臨.* 2009; 24: 265-70.
- 13) Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi160-70. [PMID: 23813932]
- 14) Loibl, S. et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 10, 849 – 866
- 15) Park KU, Somerfield MR, Anne N, Brackstone M, Conlin AK, Couto HL, Dengel LT, Eisen A, Harvey BE, Hawley J, Kim JN, Lasebikan N, McDonald ES, Pradhan D, Shams S, Vega RM, Thompson AM, Torres MA. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025 May 10;43(14):1720-1741. doi: 10.1200/JCO-25-00099. Epub 2025 Apr 10. PMID: 40209128.
- 16) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 5.2025.
<https://www.nccn.org/> (2025/12/7 アクセス)

2) SR 資料

(掲載準備中)

CQ11. 妊娠中の乳癌患者に薬物療法は推奨されるか？

CQ11-1. 抗 HER2 療法

妊娠中の乳癌患者に抗 HER2 療法を行わないことを強く推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入を反対する強い推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率：100%（11/11）】

推奨の解説：妊娠継続を希望する HER2 陽性乳癌患者に対し，抗 HER2 薬の投与は羊水過小症の発症率を高めることが明らかである。羊水過小症により，児の生死に関わる合併症の発現や胎盤機能異常による胎児機能不全のリスクがあり，妊娠中のトラスツズマブ投与は行うべきではない。ただし，一般的に HER2 陽性乳癌においては抗 HER2 薬と化学療法の併用が標準治療とされていること，トラスツズマブの遅延が DFS に対して負の影響を与える可能性について，適切に患者に説明を行ったうえで協働意思決定をする必要がある。抗 HER2 薬の投与を希望する患者に対しては，妊娠の中断に関しても選択肢の一つとなる。一方で，1st trimester のみの短期間曝露ではリスクは低く，妊娠継続は多くで可能である。そのため短期間の 1st trimester 偶発曝露だけで中絶を勧めてはならない。

1. CQ の背景

妊娠中の分子標的薬治療については限られた情報しかない。分子標的薬といってもモノクローナル抗体のような分子量の大きなものから，チロシンキナーゼ阻害薬のような分子量の小さなものまで幅広く，一概に妊娠中の使用の可否を論じることができない。

分子量の大きいモノクローナル抗体は，胎盤が完成する妊娠 14 週頃までは胎盤を通過する輸送方法が確立していないため，胎児への影響は少ないと考えられるが，逆に胎盤が完成する 2nd trimester および 3rd trimester では胎盤を通過し胎児に影響を与えることが分かっている¹⁾。

現在，HER2 陽性乳癌に対する周術期薬物療法および転移再発乳癌に対する薬物療法は，殺細胞性抗がん剤とモノクローナル抗体である抗 HER2 薬（トラスツズマブ，ペルツズマブ等）の併用が標準治療とされている。本 CQ では妊娠中の抗 HER2 薬投与に関する安全性を中心に解説する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では妊娠期乳癌患者において，妊娠中に抗 HER2 療法を実施する群と実施しない群の 2 群間で，「乳癌無病生存期間（DFI）」「乳癌生存期間」「羊水過小症率」「流産率」「先天性異常率」を評価した。

3. 採用論文

前版で採用された 2 編の論文に加え，前版の検索期間以降に報告された文献 101 編の中から一次スクリーニング，二次スクリーニングの後に残った 2 編（CALG，ALTO）を加え，合計 4 編の論文をもとに 5 つのアウトカムに関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 乳癌無病生存期間

Boudy らの後方視的コホート研究¹⁾では、12 人の妊娠期乳癌患者においてトラスツズマブ療法が産後まで、2 週間から 22 週間延期されており、HER2 陽性乳癌患者が非妊娠の HER2 陽性患者と比較して、無再発生存期間が不良であり、早期に再発がみられたと報告している ($P=0.008$)。本研究は、年齢のみでマッチングされた妊娠乳癌群と非妊娠乳癌群を比較している。背景因子（ステージ、レジメン、サブタイプ等）に差はないが、交絡因子の調整はなされていなかった。また、多施設研究であることから治療内容や検査頻度に施設間差が存在する可能性や、データロスに関する記載がなく、追跡の完全性に不確実性が残ることなどから、**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

2) 乳癌全生存率

1) と同じく Boudy らの後方視的コホート研究¹⁾のみで全生存期間が調査されている。HER2 陽性乳癌患者が非妊娠の HER2 陽性患者と比較して、無再発生存期間が不良ではあったが、全生存期間に関しては有意差を認めなかった。ただし、本研究の平均追跡期間は 3.7 年であり、全生存期間を論じるには短いことに留意が必要である。また 1) と同様に研究自体に様々なバイアスが含まれており、**エビデンスの確実性は非常に弱い**とした。

3) 羊水過小症発症率

羊水過少症は、トラスツズマブが胎児の腎臓に発現している HER2/EGFR 受容体を遮断することによって生じると考えられている。トラスツズマブが胎児の腎上皮の EGFR 受容体を遮断することで、腎細胞の増殖における EGFR 受容体の重要な役割が弱まり、尿量の減少や胎児の腎不全、および腎無形成を引き起こす可能性がある。妊娠中期に羊水過小症を発症すると、児の肺や胸郭の成熟が妨げられたり、関節拘縮、頭部変形をきたし、出生後に呼吸不全を起こし生存困難になる場合がある。妊娠後期の羊水過小症では、狭い羊水腔のため胎盤や臍帯が圧迫されやすく、胎盤機能の悪化により胎児機能不全となりやすい（日本産婦人科 HP）。

HERA 試験（トラスツズマブ補助療法の大規模臨床試験）のデータに基づく報告²⁾では、妊娠前～妊娠初期にトラスツズマブを投与された 5 例において、羊水過少症または羊水欠乏症の症例は認めなかった。

一方で、Zagouri らのトラスツズマブ曝露に関する体系的レビュー³⁾では、羊水過少症がトラスツズマブ曝露における最も一般的な有害事象として強調されている。羊水過少症または羊水欠乏症（oligohydramnios or anhydramnios）の発症率は 58.1%であった。発現時期は妊娠週数により異なり、2nd trimester また 3rd trimester にトラスツズマブが投与された 24 例のうち、17 例（70.8%）が羊水過少症または羊水欠乏症を合併していたのに対し、1st trimester のみのトラスツズマブ曝露であった 6 例では、羊水過少症または羊水欠乏症を合併したのは 1 例（16.7%）のみであった。この 1st trimester のみの曝露群と 2nd/3rd trimester の曝露群の間の発症率は統計的有意差を認めた ($P=0.026$)。トラスツズマブ治療の期間と羊水過少症/羊水欠乏症の発症の間には、正の関連性がある傾向を認めたものの、統計的有意差は認めなかった ($OR=1.05$, $P=0.316$)。トラスツズマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、分子量の大きさから単純拡散による胎盤通過は起こらないとされている。抗体の能動輸送にはシンシオトロホブラストの Fc 受容体への結合が必要となるが、この受容体は妊娠 14 週以前ではほとんど検出

されないため、1st trimester におけるトラスツズマブの胎盤通過は最小限であると考えられている。そのため、1st trimester のみの曝露では羊水過少症または羊水欠乏症の合併症が少ないと考えられている。

トラスツズマブに起因する羊水過少症は、治療の中止後に可逆的であると報告されている。

これらの研究はいずれも後方視的研究ではあるが、妊娠初期の曝露は中後期に比べて合併率が低いという結果で一致していると解釈でき、エビデンスの確実性は弱とした。

4) 流産率

NeoALTTO/ALTTO 試験のサブ分析⁴⁾ (Lambertini ら) は、HER2 陽性早期乳癌患者を対象とした NeoALTTO 試験および ALTTO 試験における妊娠転帰を分析したものである。患者は、トラスツズマブ/ラパチニブへの曝露があったかどうかによって「曝露群」と「非曝露群」に分けられている。曝露群(n=12)での自然流産は0例(0.0%)、人工/選択的中絶7例(58.3%)であった。中絶を選択した理由の詳細は記載されていないが、妊娠中の抗 HER2 薬投与の安全性に関する患者と医師の懸念を反映している可能性があると考えられている。一方、ラパチニブ最終投与から7日超、トラスツズマブ最終投与から7カ月超に妊娠した非曝露群(n=80)での自然流産は10例(12.5%)、人工/選択的中絶は10例(12.5%)であった。非曝露群の自然流産率(12.5%)は、一般人口における非腫瘍学的女性の自然流産率(約17%)と比較して類似しており、抗がん剤治療歴がない場合と同程度であった。

術後補助療法としてのトラスツズマブを評価した大規模な無作為化第Ⅲ相臨床試験である HERA 試験²⁾から、トラスツズマブ曝露中に、または曝露後に発生した妊娠イベントが報告されている。グループ1(トラスツズマブ曝露中または曝露後3カ月以内での妊娠, n=16)での自然流産は16人の患者のうち4人(25%)で認められた。グループ1での自然流産率(25%)は、一般人口で報告されている数値よりもわずかに高いとされている。一方、16人中7人(44%)が選択的中絶を選択していた。グループ2(トラスツズマブ最終投与から3カ月超後の妊娠, n=45)での自然流産率は16%であったと報告されている。

フランス CALG ネットワークによる HER2 陽性妊娠関連乳癌の予後分析¹⁾では、妊娠中に HER2 陽性乳癌と診断された患者(HER2 陽性乳癌, n=51)のうち、妊娠初期(妊娠15週未満)で診断された患者(n=14)では流産(abortion)を1例(7%)、医学的中絶が3例(21%)であったと報告されている。選択的中絶は腋窩リンパ節転移を伴う進行性乳癌の患者であった。

これらの報告はいずれも、抗 HER2 療法曝露と流産率との関連性を検討したものであるが、症例数は限られており、曝露時期の不一致や介入の異質性、比較群の設定の違いなどからも妊娠中の抗 HER2 療法曝露による流産率との直接的な関連を結論づけることは困難であると判断した。流産率に関しても報告毎に差があり、結果の非一貫性に留意が必要だと考えた。以上よりエビデンスの確実性は非常に弱いとした。

5) 先天性異常率

NeoALTTO/ALTTO 試験⁴⁾からの分析(Lambertini ら)では、トラスツズマブ曝露群(exposed group, n=12)のうち、抗 HER2 療法中または治療直後(トラスツズマブ最終投与から7カ月以内)に意図せず妊娠し、妊娠を継続した患者(5人)においては先天性異常を認めなかったと報告している。一方、抗 HER2 療法の完了後(トラスツズマブ最終投与から7カ月超後)に妊娠した非曝露群(unexposed group, n=80)では、出産児54例のうち1例(1.9%)で先天性異常を認めた。この1件は21トリソミー(ダウ

ン症候群)と診断された胎児であり、抗 HER2 療法完了後 3 年以上経過した 38 歳の患者に発生した。非曝露群の先天性異常率 (1.9%) は、一般人口の非腫瘍学的女性の先天性異常率 (約 3%) と同様であった。

HERA 試験からの報告²⁾では先天異常の合併をグループ 1 (トラスツズマブ曝露中または曝露後 3 カ月以内での妊娠) で 0 例、グループ 2 (トラスツズマブ最終投与から 3 カ月超後の妊娠) で 1 例、グループ 3 (トラスツズマブ未曝露の患者での妊娠) で 1 例認めた。妊娠中にトラスツズマブ曝露を受けた 33 例中、先天異常の合併は 1 例 (3%) であったと報告している。

トラスツズマブ投与中の妊娠に関する体系的レビュー³⁾においても、先天性奇形は報告されていなかった。

これらの報告はいずれも、妊娠中のトラスツズマブ曝露に関連する先天異常は報告されておらず、結果は一致している。両文献とも先天異常の定義や診断方法の記載はなく、アウトカムの測定の一貫性が担保されていない。妊娠中の抗 HER2 療法による先天異常との直接的な関連を結論づけるには限界があり、非直接性が認められると判断した。また、症例の病期、曝露時期、曝露期間、併用薬などの背景は多様である。アウトカムに影響を与える可能性のある交絡因子が多数存在するなどバイアスリスクも存在するため、**エビデンスの確実性は非常に弱い**と判断した。

5. システマティックレビューのまとめ

2 編の大規模臨床試験のサブ解析、1 編のマッチド・ケースコントロール研究、1 編の後方視的レビューより

- ・無病生存期間 (DFS)
- ・全生存期間 (OS)
- ・羊水過小症発症率
- ・流産率
- ・先天異常合併率

の 5 つのアウトカムについて検討した。

益: 妊娠中のトラスツズマブの有無による全生存期間 (OS) の悪化に関するエビデンスは乏しかった。

一方で、無病生存期間 (DFS) に関してはトラスツズマブ投与の遅延により、悪化する可能性が示唆された。

害: 妊娠中のトラスツズマブ投与により、明らかに羊水過小症が増加した。また流産率、先天異常率の上昇は認めなかった。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人、産婦人科医 3 人、看護師 1 人・生命倫理 1 人・経験者 1 人ずつの合計 11 人と統括委員が議論に参加した。申告の結果、経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し、12 人の委員全員の各々の意見を提示したうえで、11 人が議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

HER2 陽性の非妊娠期乳癌では抗 HER 薬の使用は腫瘍縮小や、生存期間の延長のメリットがあること

から標準治療となっている。そのため妊娠中の HER2 陽性乳癌患者において、妊娠中に抗 HER2 薬を受けるべきかどうかについて検討することは、優先して考えるべき非常に重要な臨床課題であるという認識は委員間で一致していた。

望ましい効果については、DFS と OS を挙げた。CALGB のマッチド・ケースコントロール研究では、OS には影響はないものの、トラスツズマブの遅延が DFS に対して負の影響を与える可能性が示唆された。ただし、観察期間が短く OS への影響が本当にはないかどうかは不確実であると判断した。非妊娠期乳癌においては、抗 HER2 療法と化学療法の併用が標準治療となっていることを考慮すると、少なくとも望ましい効果は「中」と考えられた。

望ましくない効果については、「羊水過小症合併率」「流産率」「先天異常率」を挙げた。妊娠中期から後期にトラスツズマブに曝露された症例においては、羊水過少症の発症が増加することが明らかであった。流産率および先天性異常率の上昇は認めなかったが、妊娠中期以降に羊水過小症を発症すると、児の肺や胸郭の成熟が妨げられたり、関節拘縮、頭部変形をきたし、出生後に呼吸不全を起こすなど、生存困難になる合併症を伴うことや、妊娠後期の羊水過小症では狭い羊水腔のため胎盤や臍帯が圧迫されることで胎盤機能の悪化を招き、胎児機能不全となるリスク等を考慮すると、羊水過小症の発症による児への望ましくない効果は「中」とは言い切れず、「大」と判断した。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

「無病生存期間」「全生存期間」に関してはマッチド・ケースコントロール研究のデータが採用されている。「羊水過小症率」「流産率」「先天異常率」に関しては大規模前方視的臨床試験のサブ解析のデータが採用されている。アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は弱と判断した。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する研究は抽出されなかった。抗 HER2 薬投与による治療効果を重視する患者もいれば、胎児への不利益を重視する患者もあり、価値観にばらつきはあると考えられた。また本 CQ で取り扱ったアウトカム以外にも、妊娠中の抗 HER2 療法による早産率や、心毒性の発現率などを重視する患者もいると考えられた。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

「望ましい効果（無病生存期間、全生存期間）」を「中」，「望ましくない効果（羊水過小症合併率，流産率，先天異常率率）」を「大」としたため，「比較対照がおそらく優れている」と判断した。

ただし，トラスツズマブの遅延が DFS に対して負の影響を与える可能性に関しては，適切に患者に説明する必要がある。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する研究は抽出されなかった。妊娠中のトラスツズマブ投与により，仮に羊水過小症を発症した場合，母体および児のリスクが増すことがわかっている。胎児の合併症の管理に関する資源利用は非常に膨大だと考える。また母体に対しても管理入院が必要になったり，緊急帝王切開が必要になるなど，資源利用の増加は大きいと考えられた。

明らかに羊水過小症の発症率が上がるため、妊娠継続を希望する患者や患者家族、医療者においては抗 HER2 薬の妊娠中の投与は容認できる選択肢にはなりにくい。一方で HER2 陽性乳癌患者に対する抗 HER2 療法の有効性は確実であり、抗 HER2 薬の投与を希望する患者もいると考える。そのような患者に対しては、妊娠の中断に関しても選択肢の一つとなる。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：妊娠中の乳癌患者に対し抗 HER2 療法を行わないことを強く推奨する。

最終投票には投票者 11 人中 11 人が投票に参加し、11 人が推奨草案を支持した。会議に参加できなかった投票者も会議後議論を踏まえ後日検討し、投票を行い 12/12 人（100%）の合意形成となり、採用が決定した。

妊娠継続を希望する HER2 陽性乳癌患者に対し、抗 HER2 薬の投与は羊水過小症の発症率を高めることが明らかである。羊水過小症により、児の生死に関わる合併症の発現や胎盤機能異常による胎児機能不全のリスクがあり、妊娠中のトラスツズマブ投与は行うべきではない。ただし、一般的に HER2 陽性乳癌においては抗 HER2 薬と化学療法の併用が標準治療とされていること、トラスツズマブの遅延が DFS に対して負の影響を与える可能性について、適切に患者に説明を行ったうえで協働意思決定をする必要がある。抗 HER2 薬の投与を希望する患者に対しては、妊娠の中断に関しても選択肢の一つとなる。一方で、1st trimester のみの短期間曝露ではリスクは低く、妊娠継続は多くで可能である。そのため短期間の 1st trimester 偶発曝露で中絶を routine に勧めてはならない。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCN ガイドラインでは妊娠中の抗 HER2 薬投与は禁忌と記載されている⁵⁾。また ESMO ガイドライン⁶⁾においても、トラスツズマブだけではなく、ペルツズマブやトラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブデルクステカンなど、その他の抗 HER2 薬や HER2-ADC の投与は妊娠全期間において推奨されていない。一方で、1st trimester のみの短期間曝露ではリスクは低く、妊娠継続は多くで可能である。

そのため、「計画投与は不可」だが、「短期間の 1st trimester 偶発曝露だけで、中絶を routine に勧めない」と言及されている⁷⁾。

8. 今後のモニタリング

DFS や OS に関する追加研究が望まれる。産後に抗 HER2 療法を実施した妊娠期乳癌患者が、HER2 陽性の非妊娠乳癌患者と同等の DFS や OS を得られるかどうかは今後のモニタリングが必要である。

9. 外部評価結果の反映

（外部評価後、修正点があれば追記）

10. 参考資料

1) キーワード

英語：breast cancer during pregnancy, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel

1 患者の希望：QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret
2 経済：cost, economic burden, financial toxicity

4 2) 参考文献

- 5 1) Boudy, A. S., Ferrier, C., Selleret, L., Zilberman, S., Arfi, A., Sussfeld, J., ... & Daraï, E. (2020).
6 Prognosis of HER2-positive pregnancy-associated breast cancer: Analysis from the French CALG
7 (Cancer Associé à La Grossesse) network. *The Breast*, 54, 311-318.
- 8 2) Azim, H. A. Jr., Metzger-Filho, O., de Azambuja, E., Loibl, S., Focant, F., Gresko, E., ... & Piccart-
9 Gebhart, M. (2012). Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients
10 enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(1), 387-391.
- 11 3) Andrikopoulou, A., Apostolidou, K., Chatzinikolaou, S., Bletsas, G., Zografos, E., Dimopoulos, M. A.,
12 & Zagouri, F. (2021). Trastuzumab administration during pregnancy: an update. *BMC Cancer*, 21(1),
13 444.
- 14 4) Lambertini, M., Martel, S., Campbell, C., Guillaume, S., Hilbers, F. S., Schuehly, U., ... & Ignatiadis,
15 M. (2019). Pregnancies During and After Trastuzumab and/or Lapatinib in Patients With Human
16 Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Analysis From the NeoALTTO
17 (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) Trials. *Cancer*, 125(2), 307-316.
- 18 5) NCCN ガイドライン. <https://www.nccn.org/> (2021/9/24 アクセス)
- 19 6) Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy
20 and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.
21 2013; 24 Suppl 6: vi160-70. [PMID: 23813932]
- 22 7) Poggio, F., Tagliamento, M., Pirrone, C., Soldato, D., Conte, B., Molinelli, C., Cosso, M., Fregatti, P.,
23 Del Mastro, L., & Lambertini, M. (2020). Update on the Management of Breast Cancer during
24 Pregnancy. *Cancers*, 12(12), 3616. <https://doi.org/10.3390/cancers12123616>

26 3) SR 資料

27 (掲載準備中)

CQ11. 妊娠中の乳癌患者に薬物療法は推奨されるか？

CQ11-2. 化学療法

妊娠中の乳癌患者に対し化学療法を行うことを条件付きで推奨する。

【推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨，エビデンスの確実性：弱，合意率：90%（10/11）】

推奨の解説：乳癌の進行度やサブタイプから化学療法が必要で，かつ母体の状態として化学療法に耐え得る，また胎児器官形成期後の妊娠中期，後期でありかつ胎児発育が治療に耐え得ると判断されることが条件となる。比較的エビデンスの蓄積されているアンスラサイクリン系レジメンを選択する。乳癌診療科，産科，新生児科等，多職種で検討可能な環境が必要であり，不確実性についても患者が十分理解していることが重要である。

1. CQ の背景

妊娠期がん診療では，母体に最適ながん治療を行いつつ，胎児の安全を守ることである。妊娠期乳癌患者に適切な癌治療を提供する場合は，妊娠中の化学療法の実施も検討しなければならない。本 CQ では妊娠中の化学療法の投与が，胎児への安全性，また母体への影響について検討する。

2. アウトカムの設定

本 CQ では妊娠期乳癌患者において，妊娠中に化学療法をする群と化学療法をしない群の 2 群間で，「周産期予後」「無病生存期間」「全生存期間」を評価した。

3. 採用論文

2020 年から 2025 年の間に掲載された文献の中から検索を行い，検索された 178 編から 34 編を二次スクリーニングに採用し，最終的に残った 13 編に，前版で採用された 13 編の文献に加え，システマティックレビューの対象とした。合計 26 編^{1)~16)}（15 編のコホート研究，7 編の症例対照研究，4 編の症例集積）を最終評価に採用して 3 つのアウトカムに関して定性的なシステマティックレビューを行った。

4. アウトカム毎のシステマティックレビューの結果

1) 周産期予後

10 本のコホート研究，2 本の症例対照研究，9 本の症例集積研究があり，RCT は存在しなかった。

(1) 早産率

妊娠中に乳癌の化学療法を受けた女性において，早産（妊娠 37 週未満）の発生率は比較的高く，複数の研究で約 39.2~66.7%に達することが示されている¹⁾²⁾。国際的な大規模コホート研究 (INCIP) では，全症例における早産率は 48%³⁾，別の欧州の国際研究 (GBG) でも，早期乳癌患者における早産率が 50%（37 週未満）と報告されている⁴⁾。また，イタリアのレトロスペクティブ研究でも，早産率は 54.6%患者と報告されている⁴⁾。化学療法に曝露された新生児の平均在胎週数は，36 週（「後期早産」に相当）前後であり⁶⁾，この高い早産率は，主にがん治療を促進するための計画的な（医原性）分娩誘発または帝王切開によって引き起こされていることが複数の論文で述べられている^{1)~2)6)}。

スウェーデンの大規模な集団ベースの研究（1973～2017 年）では、妊娠中の乳癌が計画的早産のリスクを 67.1 倍に高めると算出されている（自然早産のリスクは 3.8 倍）⁷⁾。INCIP の大規模コホート研究では、早産のうち 88%が医原性であると報告されている³⁾。近年では、早産による新生児への悪影響の認識が高まり、医原性早産を避ける傾向がみられている⁵⁾。

妊娠中にタキサン系薬剤を使用したコホート研究では、2010 年以前の早産率は 66.7%であったのに対し、2020 年以降 23.1%であったと報告している⁸⁾。このような早産自体が新生児の予後を悪化させる最大の要因であることが複数の論文で報告されており、可能な限り正常産での分娩を目指すことが重要であると記されている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。

〈タキサン系薬剤の利用について〉

タキサン系薬剤を使用した 103 例の国際コホート研究では、早産率は 43.4%（83 例中 36 例）で、そのうち早期早産（32 週未満）は 1.2%と非常に低く、大半（42.2%）は中等度から後期早産（32～36 週）であった。

タキサン曝露群の早産率は、標準的なアントラサイクリン系レジメン（FAC など）を用いた過去の報告（早産率約 47～50%）と同程度であり、タキサン系薬剤の追加が早産リスクを特異的に高めるというエビデンスは乏しいとしている⁸⁾。一方、毎週パクリタキセル投与を受けた 18 例の小規模シリーズでは、前期破水（pPROM）による早産が 2 例（11%）と報告されている¹¹⁾。オーストラリアとニュージーランドの調査では、タキサン系薬剤を含む化学療法曝露児の平均在胎期間は 35.7 週であり、非曝露児の 38.8 週と比較して有意に短くなっていた²⁾。

（2）低出生体重（Low Birth Weight:< 2,500g）/在胎期間不当過小（Small for Gestational Age;SGA）

SGA は、一般的に出生時体重が在胎週数および性別に基づいた基準値の 10 パーセント未満であることと定義される。妊娠中に母体のがん治療を受けた場合、児の SGA の発生率は、一般集団と比較して高い傾向がみられることが報告されている。

国際的な大規模コホート研究（INCIP）では、全症例（955 の単胎出生）において、21%の新生児が SGA であったと報告されている³⁾。また、化学療法に曝露された新生児の平均出生時体重は、一般的に 2,700g 前後（例：2,690g, 2,770g）であると報告されている⁴⁾⁶⁾。また、Freret らによる研究によると、在胎週数および性別で調整したモデルにおいて、化学療法への曝露は、より低い出生時体重と関連しており（ $\Delta z\text{-score} = -0.49$, $P=0.03$ ），さらに化学療法を 1 週間追加で受ける毎に、出生時体重の z スコアが低下する（ $\Delta z\text{-score} = -0.05$, $P=0.03$ ）ことが示されている¹²⁾。

このような児の体重低下は、化学療法への曝露自体よりも、高頻度に発生する計画的な（医原性）早産に強く関連していると考えられており、妊娠中にがん治療を受けた新生児の転帰を悪化させる最大の要因は、化学療法ではなく早産であることが複数の研究で強調されている⁴⁾⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。

〈タキサン系薬剤の使用について〉

国際コホート研究（n=103）では、妊娠中にタキサン系薬剤の曝露を受けた児の 35.5%（76 例中 27 例）が低出生体重児で、出生体重の中央値は 2,700g であったと報告されている⁸⁾。米国の多施設共同研究（n=139）では、タキサン曝露群の SGA 発生率は 16.7%（24 例中 4 例）¹⁾、パクリタキセル曝露児 8 人の小規模追跡では、3 人が SGA（10%未満）であったと報告されている¹⁵⁾。wPTX を実施した 18 例

の症例検討では、出生時体重の中央値は 2,727g（範囲：2,250～3,980g）で、在胎不当過小（SGA）が 2 例、胎児発育不全（IUGR）が 2 例報告されていた¹¹⁾。

以上よりタキサン系薬剤の使用は、早産による低出生体重のリスクはあるものの、在胎週数に見合わない発育不全（SGA）を特異的に引き起こす強い証拠はない。近年の管理方針では、化学療法を継続しながら可能な限り正常産（37 週以降）を目指すことで、これらのリスクを最小限に抑える戦略も検討されている。

（3）NICU 入室率

NICU 入室率は、一般集団と比較して高い傾向にあり、その主な要因は、化学療法への曝露自体よりも早産にあることが強調されている³⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

国際的な大規模コホート研究（INCIP）では、がんを診断された母親から生まれた生児のうち、情報が利用可能であった 720 例中、298 人（41%）が NICU に入室しており、NICU 入室例の 84%が早産に関連していた。多変量解析では、NICU 入室はタキサン系化学療法への曝露（オッズ比 OR 2.37, 95%CI：1.31-4.28）や消化器系がんの診断（OR 7.13, 95%CI：2.86-17.7）との関連が示唆された。同論文によると、NICU 入室率は 5 年毎に減少する傾向（相対リスク RR 0.91, 95%CI：0.83-0.99）がみられた。この減少は、がん治療のために高頻度で行われてきた医原性早産のリスクが低下したことに起因すると考えられている³⁾。

英国のコホート研究（UKBCiP）では、乳癌患者から生まれた新生児 81 人のうち、16 人（20%）が NICU に入室しており、そのうち 13 人（81%）は、早産に直接関連する症状のために入室していた¹⁸⁾。

米国の単一施設コホート研究（FAC 化学療法曝露児 n=63）では、新生児の 9 人（14%）が NICU または特殊ケアユニットへの入室を必要としていた。このうち長期滞在（1 カ月超）が必要となった 2 人（3%）の理由は早産であった¹⁹⁾。

＜タキサン系薬剤の使用について＞

国際コホート研究によると、タキサン系薬剤に曝露された新生児の NICU 入室率は 15.9%（88 例中 14 例）。

他の化学療法剤を併用せず、タキサン系薬剤のみに曝露された新生児では、入室率は 10%（10 例中 1 例）であった。NICU への入院期間の中央値は 9.5 日（範囲 2～95 日）であった⁸⁾。INCIP の報告では、多変量解析の結果、タキサン系化学療法への曝露が NICU 入室のリスク因子であることが示されている（調整オッズ比 OR 2.37, 95%CI：1.31-4.28）³⁾。一方で、パクリタキセルの累積投与量が増加しても、NICU 入室のオッズが上昇するという関連はみられなかった⁸⁾。

（4）奇形合併率

妊娠中の化学療法曝露後の新生児における先天性異常（奇形）の発生率は、一般集団における発生率（約 3%）と同等であることが複数の研究から報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。同様に、Cardonick らによるレジストリ研究においても、化学療法に曝露された新生児の奇形合併率（3.8%）は、一般集団の報告率を上回らないとしている⁶⁾。妊娠中にがん治療（化学療法を含む）に曝露された子どもたち（n=129）を対象とした INCIP のコホート研究でも、新生児の先天性奇形の種類と頻度は一般集団と同様であり、化学療法への曝露が認知、心臓、または一般的な発達を損なうことはない結論づけられている¹³⁾。妊娠中に化学療法を受けた乳癌患者 23 例の胎盤を、生理的妊娠の対照群と比較して組織学的に評価した研究におい

て、化学療法により胎盤の血管や形態に非特異的な影響を及ぼす可能性はあるものの、先天奇形や周産期死亡はなく、児の出生時体重も在胎週数に見合った適切なものであったと報告されている²¹⁾。

〈タキサン系薬剤の使用について〉

タキサン系薬剤に曝露された新生児 103 人の国際コホート（2024 年）では、先天性奇形の発生率は 2.2%であった⁸⁾。

（5）児の身体的発育、心機能および認知・発達機能

米国の単一施設コホート研究では、中央値 7 歳の時点において、子宮内化学療法曝露を受けた子どもの大部分は正常に成長しており、重大な健康問題はなかったと報告されている。対象年齢層の大部分がまだ思春期に達していなかったものの、思春期に達した児においては、思春期開始の平均年齢は 11 歳であり、思春期遅延の兆候はみられなかった。認知機能に関しても、中央値 7 歳の時点で、有意な異常は認めなかった。調査回答者（親または保護者）のうち、子どもの発達遅延を経験したと報告したのは 12%で、そのうちの 3 件は小児の言語遅延であった。また、学齢期の子ども 37 人のうち 11%が学校で困難（読解遅延や注意力散漫など）をきたしていたと報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。子宮内で化学療法の曝露を受けた子どもと、健常妊婦から生まれた子どもを比較した別のコホート研究においても、中央値 22 カ月（範囲 12～42 カ月）の時点で、身体的発達に差はみられなかったと報告されている。また、観察期間 36 カ月時の心臓評価では、心臓の構造的異常はみられず、収縮機能や拡張機能も正常範囲内であり、妊娠中の化学療法に曝露群と対照群の間で有意な差は認めなかった。

同研究では Bayley スコア（Bayley Scales of Infant Development：乳幼児発達検査）を用いて認知発達機能の評価を行っている。その結果、化学療法曝露の有無にかかわらず、両グループ間で認知機能に統計的に有意な差はみられなかった。また、化学療法の種類（アントラサイクリン系、タキサン系、プラチナ製剤など）やサイクル数と Bayley スコアは関連しないことも報告された¹³⁾。カナダの多施設研究では、曝露群の子どもの FSIQ（全検査知能指数）および PIQ（動作性知能指数）は、当初、対照群よりも有意に低い傾向がみられた。しかし、親の FSIQ（母親の知能指数）や早産といった交絡因子で調整した後には有意差を認めず、化学療法曝露自体が子どもの発達に影響するわけではないことが示唆されていた¹⁶⁾。

これらの周産期予後に関するエビデンスは前方視的コホートあるいは後方視的コホート研究で構成されている。実施した化学療法のレジメンの違いや、施設間差などのバイアスは含むものの、大規模登録研究の結果に基づく、質の高い統計解析を行った論文も含まれており、エビデンスの確実性は中と判断した。

2) 無病生存期間（DFS）

5 本のコホート研究、3 本の症例対照研究があり、RCT は存在しなかった。

MD アンダーソンがんセンターの初期コホート研究では、妊娠中に化学療法を受けた患者の 5 年 DFS 率は 72%で、非妊娠期乳癌群の 57%より優れていたと報告している²²⁾。Johnson らが 2025 年に報告した MD アンダーソンがんセンターの長期追跡研究では妊娠中に化学療法を受けた患者 143 人とマッチさせた非妊娠患者 285 人を中央値 11.4 年追跡し、妊娠期乳癌群では非妊娠乳患者がん群と比較して優位な DFS であったと報告している〔DFS 中央値：妊娠患者では未達、非妊娠患者 5.6 年（ $P=0.0001$ ）〕。また 5 年 DFS 率は妊娠乳癌患者で 72%であったのに対し、非妊娠乳癌群は 52%であった。再発リスクにおける多変量解析では、非妊娠乳癌群は、妊娠期乳癌群と比較して疾患再発のリスクが 1.91 倍高いこと

が示された (HR 1.91, $P=0.0005$)²³⁾。この DFS が優位であった理由として、本件研究の妊娠期乳癌群は、妊娠期がんの診療に精通した病院で行われており、がん治療が遅れることなく標準的な治療が行われたことが考察されていた。また授乳期乳癌を含む、予後不良の患者群が対照群に含まれていたことが結果に影響している可能性が考えられた。

Amant らの国際共同レジストリ研究では、662 人の妊娠乳癌患者と 2,081 人の非妊娠乳癌患者を含む国際的な大規模コホート (INCIP と GBG) の分析において、追跡期間中央値 66 カ月の時点で両群間で DFS は同等であると結論づけられた (HR 1.02, $P=0.83$)¹⁴⁾。2013 年の先行研究 (Amant ら) でも、妊娠患者と非妊娠患者の DFS は、交絡因子で調整した後も有意な差はみられないと報告されている (HR 1.34, $P=0.14$)²⁴⁾。

Ploquin らのフランスの多施設共同研究では、妊娠期乳癌患者とマッチさせた非妊娠対照群の間で、5 年 DFS 率 (乳癌 60.0% vs. 対照群 68.5%) に有意な差は認められなかった ($P=0.12$)²⁵⁾。一部の研究では、妊娠期乳癌患者の RFS (無再発生存期間) が非有意ながら対照群よりもわずかに高いハザード (再発リスク) を示したものの、積極的な多剤併用療法が行われたことで、予後は非妊娠期患者と比較して劣っていないことが示されている¹⁰⁾。妊娠中にエピルビシンの毎週投与 ($35\text{mg}/\text{m}^2$) を行った Peccatori らの報告では、中央値 38 カ月の追跡調査において無病生存率は 70% (14/20 例) であった²⁶⁾。

エビデンスの確実性としては、アンスラサイクリン系以外のレジメンによる治療が行われているケースが含まれていること、病期のばらつきがあり乳癌無病再発期間に影響を及ぼす可能性があるものの、すべての研究において結果の一貫性を認めたため、**エビデンスの確実性は弱**とした。

3) 全生存期間 (OS)

6 本のコホート研究、4 本の症例対照研究、RCT は存在しなかった。

Litton らの MD アンダーソンがんセンターの初期コホート研究 (2013 年) では 75 人の妊婦と 150 人の非妊婦を比較し、5 年 OS 率は妊娠期乳癌群で 77%、非妊娠期乳癌群で 71%であり、妊娠期乳癌群の生存率が優れている傾向が示された ($P=0.0461$)。多変量解析では、非妊娠乳癌群において死亡リスクが 87%増加していた (HR 1.87, $P=0.037$)²²⁾。

Johnson らが 2025 年に報告した MD Anderson の長期追跡研究では、妊娠乳癌群が非妊娠期乳癌群と比較して優位な OS を示した [OS 中央値: 妊娠乳癌群 未達/非妊娠患者 19.3 年 ($P=0.0262$)]。5 年生存率は妊娠乳癌群 80% (95%CI: 0.72-0.86)、非妊娠期乳癌群患者 75% (95%CI: 0.69-0.79) であった。多変量解析の結果、非妊娠期乳癌群は妊娠期乳癌患者群と比較して、死亡リスクが 1.52 倍高いことが示された (HR 1.52, $P=0.0442$)²³⁾。

Amant らの国際共同レジストリ研究では、妊娠乳癌群と非妊娠期乳癌群の OS は交絡因子で調整した後も統計的に有意な差はみられないと結論づけられている (HR 1.19, $P=0.51$; HR 1.08, $P=0.59$)⁸⁾。Amant らの 2013 年の研究では、妊娠患者の平均予測 5 年 OS 確率は 78% (非妊娠患者では 81%) であった²⁴⁾。

Ploquin らのフランスの多施設共同研究 (2018 年) では、妊娠期乳癌患者 (111 人) の 5 年 OS 率は 83.1%で、非妊娠期乳癌群と有意な差は認めなかった ($P=0.31$)²⁵⁾。

イタリアの小規模なケースコントロール研究 (Framarino-dei-Malatesta ら, 2014 年) でも、妊娠期乳癌患者と非妊娠乳癌患者の OS は類似していることが示されている (妊娠期乳癌群 86.4% vs. 対照群

80.0%, $P=0.392$)⁵⁾。

妊娠中にエピルビシンの毎週投与 ($35\text{mg}/\text{m}^2$) を行った Peccatori らの報告では、中央値 38 カ月の追跡調査において、生存率は 85% (17/20 例) であった²⁶⁾。

多くの研究は、妊娠中に適切な治療を受けた場合、予後は非妊娠患者と比べて劣らないことを支持しており、結果の一貫性を認めた。エビデンスの確実性は弱と判断した。

5. システマティックレビューのまとめ

15 編のコホート研究, 7 編の症例対照研究, 4 編の症例集積から、

- ・周産期予後（早産率, 低出生体重/在胎期間不当過小, NICU 入室率, 奇形合併率, 児の発達）
- ・無病生存期間（DFS）
- ・全生存期間（OS）

の 3 つのアウトカムについて検討した。

益: 妊娠中に乳癌の標準治療を適切に実施することで、DFS, OS の悪化は認めなかった。

害: 妊娠中の抗がん剤治療により、早産率, 低出生体重/在胎期間不当過小, NICU 入室率は一般集団と比較して高い傾向にあることが分かった。ただし、その主な要因は、化学療法への曝露自体よりも早産にあることが複数の論文で強調されていた。奇形合併率児, 身体的発育, 心機能および認知・発達機能に関しては一般集団と比較して同等であった。

6. 推奨決定会議の結果

ガイドライン作成委員は、乳癌治療医 5 人, 産婦人科医 3 人, がん看護師 1 人・生命倫理 1 人・患者各々 1 人ずつの合計 11 人であった。申告の結果, 経済的・アカデミック両者の COI による申告の影響はないと判断した。事前に資料を供覧し, 委員全員の各々の意見を提示したうえで, 議論および投票を行った。

1) アウトカムの解釈について

妊娠期乳癌患者に対する化学療法の実施に関しては、最新のエビデンスを踏まえた意思決定が必要であり, 委員間で優先的に検討すべき事案であるという見解で一致した。（「優先事項である」11 人）。

望ましい効果については、DFS と OS を挙げた。妊娠継続下で適応に基づき化学療法（主にアンスラサイクリン, 必要に応じてタキサン併用）を実施した場合, 母体の腫瘍学的アウトカム（DFS/DFI, OS）は非妊娠期と遜色ないという報告, 一部の研究では OS が良好との報告も認めた。妊娠中期以降に適切に治療を実施することで, 母体予後を損なわないことが最大の利点であり, 望ましい効果に関する委員の投票は「大きい」が 11 人と一致した。

望ましくない効果については、周産期予後（早産率, 低出生体重/在胎期間不当過小, NICU 入室率, 奇形合併率, 児の発達）を挙げた。妊娠中の化学療法により早産, 低出生体重, NICU 入室率の増加が示唆された。一方, 児の奇形合併率や, 児の発達・知能スコアに有意な差は示されていなかった。早産率, 低出生体重/在胎期間不当過小, NICU 入室率の上昇は, 化学療法への曝露自体よりも早産にあることが複数の論文で強調されており, 早産の多くが医原性早産であった。以上より, 妊娠中の化学療法による, 望ましくない効果に関する投票は「中」が 11 人と一致した。

2) アウトカム全般に対するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全体のエビデンスの確実性については、母体アウトカム（DFI/DFS, OS）は後方視的コホート・症例対照が中心で、交絡・選択バイアスの懸念があり、エビデンスの確実性は「弱い」と判断した。

周産期アウトカムについては前方視的コホートも含まれ相対的に中程度の確実性と評価可能だが、アウトカム設定の不一致、症例数のばらつき、比較群の異質性があり、総合としては「弱い」と判断した。

RCT は存在せず、この領域では実施困難であることを踏まえ、観察研究中心の限界を考慮すると、アウトカム全体に対するエビデンスの確実性は弱と判断した。

3) 患者の価値観や意向はどうか

患者の価値観に関する研究は抽出されなかった。患者・家族の間で、母体の予後改善と胎児・周産期リスクのいずれをより重視するかに差があると予想された。わずかな胎児リスクでも介入を避けたい患者がいる一方、母体治療成績の維持を重要視する患者もいる。医療者側でも周産期合併症への懸念から介入を躊躇する可能性が議論された。母体予後が非妊娠期と遜色ないエビデンスが示され、ばらつきは過去より低下する可能性があるが、周産期合併症（妊娠高血圧、妊娠糖尿病、羊水過少など）が十分評価されていない点が価値判断に影響する可能性が議論された。患者の価値観に関しては委員 11 人全員が「ばらつきの可能性あり」と判断した。

4) 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

望ましい効果（DFS/OS）が「大きい」、望ましくない効果（周産期予後）は「中等度」であったため、全体として効果のバランスは「おそらく介入が優位」と判断した。11 人の委員全員がこの結果を支持した。

5) コスト資源のバランスはどうか

費用対効果に関する研究は抽出されなかった。妊娠中の化学療法の実施により、早産への対応や、NICU 入室、分娩計画調整、周産期センターとの連携など、医療資源の追加使用が見込まれる。

容認性に関しては、アンスラサイクリン中心のレジメンは主要施設で実施体制が整備されており、臨床的整合性と既存ガイドラインの原則とが整合している。妊娠中の化学療法の実施により、母体のがん治療成績が保たれることが明確で、周産期リスクは適切な産科的管理で軽減可能であると考えられる。ただし、一部の患者・医療者では周産期合併症への懸念から化学療法の介入を拒否する可能性もあり得るため、容認性に関する投票「おそらく、はい」が 11 人であった。

実行可能性に関しては、多くの施設でアンスラサイクリン系化学療法は実施可能である一方、タキサン系薬剤は施設承認手続きや周産期管理体制の整備が必要で、地域・施設差が存在する。

産科・新生児科との連携（NICU 対応、早産管理）により周産期リスクの管理は可能であるが、がん専門病院では産科・新生児科が設置されておらず、受け入れができない施設も存在する。今後は周産期センターや大学病院への集約化や、速やかな連携体制の構築が望ましいとの議論があった。以上より実行可能性に関する投票は「さまざま」が 11 人であった。

6) 推奨のグレーディング

以上より、本 CQ の推奨草案は以下とした。

推奨草案：妊娠中の乳癌患者に対し化学療法を行うことを条件付きで推奨する。

最終投票には投票者 11 人中 11 人が投票に参加し、10 人が推奨草案を支持した。1 人は「いずれかの条件付き推奨」を支持した（合意形成率：90.9%）。会議に参加できなかった投票者 1 人は、後日会議録画を確認し、いずれかの条件付き推奨に投票した（11/12 合意形成率 91.7%）。いずれかの内容確認し、条件としては、①化学療法の適応がある乳癌に罹患している、②化学療法の実施は妊娠中期・後期に行い、妊娠 35 週以降または出産 3 週以内の化学療法は回避する、③アンスラサイクリン系化学療法を用いる、④タキサン系薬剤の併用・使用はエビデンスの不確実性を踏まえつつ、腫瘍生物学的必要性、施設体制、患者の価値観、院内の倫理的手続きを総合考慮して実施する。⑤妊娠中の化学療法が実施できる体制が整っていること（早産への対応、新生児診療科、NICU の設置）、経験のある施設で実施する、⑤早産率が高まる可能性について十分な説明をすること等が挙げられた。

また、母体予後と胎児安全性に関する価値観のばらつきを前提に、協働意思決定が重要である。

7. 関連する診療ガイドラインの記載

NCCN ガイドラインでは、胎児奇形のリスクの面から 1st trimester（1～12 週）での化学療法は行うべきではないとしている。一方、2nd trimester（13 週以降）では標準的な化学療法を非妊娠時と同様の適応で行うことが可能と記されている。ただし、胎児への影響を考慮し、母体と胎児の綿密なモニタリングが必要であるとされている。タキサンについてはデータが乏しいが、もし臨床的病状としてタキサンが必要な場合は毎週投与パクリタキセルを 2nd trimester（13 週以降）に使用可能である、との記載がある²⁷⁾。ESMO ガイドラインについても同様の記載となっている²⁸⁾。2025 年に発表された ASCO ガイドラインにおいても、タキサンは選択肢の一つとして記載されている²⁹⁾。

日本乳癌学会『乳癌診療ガイドライン 2022 年版』（薬物療法 FRQ8）では、「妊娠期乳癌に対して周術期の薬物療法は勧められるか？」に対し、ステートメントとして、「妊娠前期（0～14 週未満）の化学療法は行うべきではない。妊娠中期（14～28 週未満）・後期（28 週以降）での化学療法は、長期の安全性は確立されていないが、必要と判断される場合は考慮してもよい」と記載されている³⁰⁾。

8. 今後のモニタリング

在胎期に化学療法に曝露された児の長期的なモニタリングが必要である。HER2 陽性例では抗 HER2 薬が使えないため、代替レジメンを提示し、意思決定する必要がある。トリプルネガティブ乳癌（TNBC）ではペムブロリズマブを術前化学療法として使用する可能性があるが、妊娠中の投薬に関しては不確実性があり現時点では行っていない。HER2 陽性や TNBC の場合は妊娠中に投薬が制限されている薬剤があり、非妊娠期乳癌と比べて治療成績が悪化しないかどうかのモニタリングが必要になっていく。

妊娠期乳癌に対する化学療法を実施する際には、乳腺外科・腫瘍内科・産科・新生児科の多職種連携体制の構築および周産期センターとの連携が必要である。地域の病院からの専門病院への紹介ルート明確化も必要になる。また投与タイミングの最適化（分娩時期との調整、骨髄抑制期を避けた分娩計画）や妊娠末期近接時の投与回避ルール遵守など、実施にあたっての留意点を共有していく必要がある。

9. 外部評価結果の反映

(外部評価後, 修正点があれば追記)

10. 参考資料

1) キーワード

英語: breast cancer during pregnancy, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel

患者の希望: QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret

経済: cost, economic burden, financial toxicity

2) 参考文献

- 1) Outcomes after treatment of breast cancer during pregnancy including taxanes and/or granulocyte colony-stimulating factor use: findings from a multi-institutional retrospective analysis. 2022 PMID: 35715538
- 2) In utero exposure to breast cancer treatment: a population-based perinatal outcome study. 2019 PMID: 31488880
- 3) Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. 2018 PMID: 29395867
- 4) Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. 2012 PMID: 22902483
- 5) Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. 2014 PMID: 24332095
- 6) Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. 2010 PMID: 20164696
- 7) Risk of obstetric and perinatal complications in women presenting with breast cancer during pregnancy and the first year postpartum in Sweden 1973-2017: A population-based matched study. 2024 PMID: 36959086
- 8) Taxanes for the treatment of breast cancer during pregnancy: an international cohort study. 2024 PMID: 38059798
- 9) Contemporary management of breast cancer during pregnancy and subsequent lactation in a multicenter cohort of young women with breast cancer. 2019 PMID: 31318125
- 10) Clinico-pathologic features, treatment and outcomes of breast cancer during pregnancy or the postpartum period. 2020 PMID: 32162192
- 11) Weekly Paclitaxel for Pregnancy Associated Breast Cancer. 2024 PMID: 38212190
- 12) Birthweight and Chemotherapy Exposure in Women Diagnosed with Breast Cancer during Pregnancy. 2022 PMID: 32971558
- 13) Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. 2015 PMID: 26415085
- 14) Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. 2022 PMID: 35594612
- 15) Paclitaxel use in pregnancy: neonatal follow-up of infants with positive detection of intact paclitaxel and metabolites in meconium at birth. 2022 PMID: 35066626

- 16) Neurocognitive outcomes following fetal exposure to chemotherapy for gestational breast cancer: A Canadian multi-center cohort study. 2021 PMID: 33901920
- 17) Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. 2013 PMID: 23888269
- 18) The UK Breast Cancer in Pregnancy (UKBCiP) Study. Incidence, diagnosis, management and short-term outcomes of breast cancer first diagnosed during pregnancy in the United Kingdom: A population-based descriptive study. 2024 PMID: 39233778
- 19) Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. 2014 PMID: 25547133
- 20) Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. 2012 PMID: 22410958
- 21) Chemotherapy for breast cancer during pregnancy induces vascular alterations and impaired development of placental villi: A preliminary histopathological study. 2020 PMID: 32442841
- 22) Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. 2013 PMID: 23576478
- 23) Outcomes of patients treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy compared with nonpregnant breast cancer patients treated with systemic therapy. 2025 PMID: 39470464
- 24) Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. 2013 PMID: 23610117
- 25) 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. 2018 PMID: 29625257
- 26) Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). 2009 PMID: 18712595
- 27) NCCN ガ イ ド ラ イ ン . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (2021/9/14 アクセス)
- 28) Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi160-70. [PMID: 23813932]
- 29) Loren AW, Lacchetti C, Amant F, Cardonick EH, Carey LA, Christian N, Clark C, Dizon DS, Henry M, Hudson MH, Maués J, Peterson E, Prowell TM, Raab R, Rogers JE, Saeed H, Sekeres MA, Taylor JS, Van Loon K, Wallace WH, Watson KL, Yadav S, Partridge AH. Management of Cancer During Pregnancy: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2025 Dec 11;JCO2502115. doi: 10.1200/JCO-25-02115. Epub ahead of print. PMID: 41380115.
- 30) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版, 薬物療法, FRQ8. 金原出版

3) SR 資料

(掲載準備中)

FQ6. 妊娠中の乳癌患者に乳房再建手術は推奨されるか？

ステートメント

妊娠中の乳癌患者に対し、合併症および妊娠転帰への影響、整容性、および経済的負担について十分に説明したうえで、乳房再建を希望する場合には、乳房切除術と同時に tissue expander (TE) 挿入による二次再建を考慮してもよい。一方、乳房切除術と同時（一次）一次的再建は、出産後に大きさが変化する対側乳房との対称性が得られにくいことに加え、特に自家組織による乳房再建では、手術時間の延長、出血量の増加および術後合併症による妊娠転帰への影響が懸念されるため、推奨されない。

1. FQ の背景

乳房再建手術には、乳房切除術と同時に行う一次再建と、後日に行う二次再建があり、再建方法としては TE やシリコンインプラントなどの人工物を用いる方法と、自家組織を用いる方法がある。妊娠中の乳癌患者が乳房再建を希望した場合、妊娠転帰、周術期合併症、整容性および長期予後への影響について十分に説明し、患者と協働意思決定を行うことが重要である^{1)~3)}。

2. 解説

1) 周産期予後

妊娠中に乳房再建術を受けた患者の周産期予後について報告した文献は、観察研究が 2 件存在した⁴⁾⁵⁾。イタリアの European Institute of Oncology からの妊娠中乳癌 78 例のコホート研究では、妊娠中（平均妊娠週数 16 週）に乳房切除術を受けた 22 例のうち、12 例が TE 挿入、1 例がシリコンインプラント挿入による同時乳房再建を受けていた。1 例は患者の選択により中絶となったが、11 例では妊娠中に TE 拡張を行い出産しており、産科的に有害な影響は認められなかったと報告されている⁴⁾。また、米国ダナファーマー癌センターからの研究においても、妊娠初期または中期に乳房切除術を受けた 29 例のうち、10 例が同時に TE 挿入による乳房再建を受けており、妊娠経過、分娩および児の健康に有害な影響は認められなかった⁵⁾。さらに、2 編の症例報告においても周産期予後に問題は認められていない⁶⁾⁷⁾。

2) 周産期合併症

周術期合併症については、前述のイタリアおよび米国のコホート観察研究から、妊娠中の TE 挿入による同時乳房再建では、手術時間および出血量の増加は軽微であり、肺塞栓や創感染といった重篤な合併症は認められず、母体および胎児への有害な影響はなかったと報告されている⁴⁾⁵⁾。米国からの報告では 1 例のみ術中に子宮収縮の増強を認め、子宮収縮抑制を要したが、最終的には正期産で分娩に至っている⁵⁾。一方、自家組織による同時乳房再建については、手術時間の延長や出血量の増加、術後合併症のリスクを考慮すると、妊娠中の乳房再建としては推奨されないと記載されている³⁾。Innocenti らの症例報告においても、周術期合併症は認められていない⁷⁾。

3) 整容性

整容性については、Lohsiriwat らの観察研究および Kijima らの症例報告で言及があった⁴⁾⁶⁾。Lohsiriwat

らは、妊娠中に TE による同時再建を行い、妊娠経過に伴う健側乳房の生理的变化が落ち着いた後に、インプラント挿入および対側乳房形成を行った結果、インプラント挿入までに要した期間の中央値は 15 カ月と、通常より長期間を要したと報告している⁴⁾。Kijima らは、乳房サイズの変化に加え、inframammary fold (IMF) の位置変化が生じる可能性を指摘している⁶⁾。

4) 無病生存期間 (DFI) , 全生存期間 (OS) , 費用

妊娠中の乳房再建が DFI, OS および費用に与える影響を評価したランダム化比較試験 (RCT) , 非ランダム化試験 (非ランダム化比較試験, 分割時系列解析, 前後比較研究) , 観察研究 (コホート研究, 症例対照研究, 横断研究) , 事例研究は存在しなかった。

3. 関連する診療ガイドラインの記載

国内のガイドラインのうち、日本形成外科学会他編「形成外科診療ガイドライン 2021 年版」, 日本癌治療学会編「小児・AYA 世代がん患者等の妊娠性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂 第 2 版」, 日本乳癌学会編「乳癌診療ガイドライン 2022 年版」には記載はなかった。また 2025 年の時点では海外のガイドラインである ESMO, ASCO, NCCN ガイドラインにも記載はなかった。

4. 参考資料

1) キーワード

Breast cancer during pregnancy, breast reconstruction surgery, QOL, satisfaction, patient preference, decision conflict, decision aid, regret, cost, economic burden, financial toxicity, 妊娠期乳癌, 手術, 乳房再建

2) 参考文献

- 1) Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast J.* 2017;23(2):200–205.
- 2) Meisel JL, Economy KE, Calvillo KZ, et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. *SpringerPlus.* 2013;2:297.
- 3) Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg.* 2014;11:279–284.
- 4) Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast.* 2013;22(5):657–660.
- 5) Caragacianu DL, Mayer EL, Chun YS, et al. Immediate breast reconstruction following mastectomy in pregnant women with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2016;114(2):140–143.
- 6) Kijima Y, Hirata M, Higo N, et al. Immediate breast reconstruction with expander following recurrent lesion resection and exchange to silicon breast implant in a pregnant triple negative breast cancer patient: case report. *Gland Surg.* 2021;10(5):1792–1799.
- 7) Innocenti A, Susini P, Grimaldi L, Susini T. Breast cancer in pregnancy: concurrent cesarean section, nipple-sparing mastectomy, and immediate breast reconstruction—case report. *Front Oncol.* 2024;13:1332862.

FQ7. 妊娠中の乳癌患者に化学療法を行う場合、支持療法は推奨されるか？

ステートメント

妊娠中期・後期に化学療法を行う妊娠合併乳癌において、母体の安全性を確保し治療継続を可能にするための支持療法を実施することは可能と考える。ただし、薬剤選択に際しては妊娠期の安全性データを踏まえ、産婦人科医や薬剤師と相談し、使用による利益が胎児および母体に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合に限り使用する。

1. FQの背景

妊娠中の乳癌治療は、胎児への曝露を最小化しつつ、可能な限り非妊娠時の標準治療に準じた治療成績を確保することが原則である。妊娠中期・後期においてはアントラサイクリン系薬剤を中心とした化学療法が比較的安全に実施可能とされており、治療の遅延を回避するためには支持療法が現実的に必要となる場面が生じる。一方で、支持療法薬の妊娠期使用に関するエビデンスは限定的であり、個別の状況に応じた慎重な判断が求められる。

2. 解説

1) 制吐療法

(1) ステロイド

妊娠初期におけるコルチコステロイドの投与は、新生児の口蓋裂のリスク増加と関連する可能性があるため避けることが望ましい¹⁾。妊娠中期・後期以降では、胎児低血糖などのリスクはあるが、使用による利益がリスクを上回ると判断される場合に使用される。胎盤で代謝され胎児への浸透が限定的であるプレドニゾロンやヒドロコルチゾンが、デキサメタゾンよりも好まれる傾向はあるがデキサメタゾンの使用例の報告も散見される¹⁾。

(2) 5-HT₃受容体拮抗薬

オンダンセトロン、パノロセトロン、グラニセトロンは妊娠期でのヒトデータが比較的蓄積しており、妊娠中期・後期の使用は容認可能とされている¹⁾。最も一般的に使用されているオンダンセトロンについては、先天異常リスクは増加しないとの報告が複数あり、動物実験でも催奇形性は示されていない。なお、母体QT延長など心電図上の安全性には留意する¹⁾。

(3) NK₁受容体拮抗薬

アプレピタントは臨床試験での使用経験が限られている。胎盤通過性があるものの催奇形性はないとされているが、長期の安全性は不明であることから、潜在的な利益がリスクを正当化する場合にのみ、慎重に使用が推奨される¹⁾。

いずれの制吐剤についても、妊娠中に使用するにあたり強く推奨できる薬剤はなく、症例毎にメリット・デメリットを考慮し決定する必要がある。

2) G-CSF製剤/Peg G-CSF製剤

G-CSFは胎盤通過性はあるものの、妊娠中期・後期での使用において重大な催奇形性は報告されていない¹⁾²⁾。G-CSFは胎盤を通過するが、妊娠中の患者に対する安全性は複数の報告にて示されている。

DF/HCC ネットワークの後方視的解析では、G-CSF の使用は、複合的な母体・胎児の有害転帰（早産、先天性奇形、在胎不当過小児など）のリスク増加と有意な関連は認められなかった（OR 2.11, 95%CI : 0.48-9.22）³⁾。また、国際レジストリ（INCIP）のコホートでは、妊娠中に化学療法と G-CSF を併用した 42 例の解析で、dose-dense レジメン 24 例において FN は 0%, grade3-4 の好中球減少症は 13%であった²⁾。新生児では NICU 入室 41%, 在胎不当過小児 28%, 新生児好中球減少 0%, 先天異常 5%（2 例）であり、化学療法を受けた妊婦全般の報告と大きく乖離しなかった。多くが器官形成期（妊娠 11～13 週）以降の投与であった点には注意が必要である²⁾。以上より、妊娠初期の安全性データは不足しているため使用は推奨できないものの、妊娠中期・後期の使用において母児の重篤な有害事象が増加したという明確なエビデンスはない。

3. その他の支持療法薬

抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン（H₁拮抗薬）やラニチジン、ファモチジン、シメチジン（H₂拮抗薬）は、アレルギー反応の予防に使用可能であり、妊娠中のリスクは低いと考えられる¹⁾。

4. 関連する診療ガイドライン・推奨の記載

ESMO と日本乳癌学会は、妊娠中化学療法に併用する制吐薬や G-CSF などの支持療法について言及している⁴⁾⁵⁾。5-HT₃受容体拮抗薬やメトクロプラミドは妊娠での安全性データが比較的蓄積しており重篤な副作用は報告されていないが、NK₁受容体阻害薬については安全性を検討するだけのデータは十分ではない。G-CSF 製剤についても報告データは限られるが母児への影響は大きくない。いずれも妊娠中期以降の投与に大きな問題はないとされているが、長期の安全性は確認されていないために適応を慎重に判断する必要があるとしている。

5. 参考資料

1) キーワード

Breast Neoplasms, pregnancy complications, neoplastic, pregnancy breast cancer, antimetotics, granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF, supportive, steroids, adrenal cortex hormones, glucocorticoids, serotonin 5-HT₃ receptor antagonist, NK₁

2) 参考文献

- 1) Shachar SS., et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *Oncologist* 2017, 22:324–334.
- 2) Berends, C., et al. Maternal and Neonatal Outcome after the Use of G-CSF for Cancer Treatment during Pregnancy. *Cancers* 2021, 13, 1214.
- 3) Sella, T., et al. Outcomes after treatment of breast cancer during pregnancy including taxanes and/or granulocyte colony-stimulating factor use: findings from a multi-institutional retrospective analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022, 194:597–606.
- 4) Loibl S., et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol.* 2023, 34(10):849–866.
- 5) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022 年版, 薬物療法, FRQ8: 妊娠期乳癌に対して周術期の薬物療法は勧められるか?, 金原出版, 2022, p145

1 解説編

■がん・生殖医療の倫理的課題

はじめに

日本人女性における悪性腫瘍において罹患率が最も高い乳癌は、40代後半から60代にかけて発症のピークを迎える。40代前半女性における悪性腫瘍においてはその40%以上を乳癌が占めており、乳癌に対する治療時期が挙児を希望する時期に重なることが問題となってきた¹⁾。

また、近年における乳癌治療の進歩により乳癌患者の予後は年々改善しているが、治療薬による卵巣機能の低下や長期に及ぶ治療期間が妊孕性の低下や適切な妊娠・出産の時期の逸失につながることも稀ではない。さらに、最新の医療技術をもってしても転移乳癌を根治することは困難とされており、転移乳癌患者や転移の危険が高い患者の挙児希望に関しては本人の希望のみではなく家族の意向、周囲の社会環境等を含めて検討する必要がある。

子どもをもうけ、家族を形成する権利は「リプロダクティブ・ライツ（生殖の権利）」「生殖の自由・権利」「家族を形成する権利」等とも称され、これら「性と生殖に関する権利（sexual and reproductive health and rights；SRHR）」は基本的人権として最も尊重されるべき権利の一つと考えられる。WHOによれば「リプロダクティブ・ライツ（生殖の権利）」には個人が、子どもの数、間隔、時期を自由にかつ責任をもって決定し、そのための情報と手段をもつという基本的な権利と、最高水準の性と生殖に関する健康を獲得する権利を認識することが含まれると定義されている（<http://www.who.int//reproductivehealth/gender/index.html>）。

また、がん治療を含めた医療は患者側に「いかなる外部干渉も受けずに自由に臨床上および倫理上の判断を行うことを認識している医師から治療を受ける権利」があるのであって、治療を受ける義務を患者自身が負っているわけではない。医師は医療の質の擁護者たる責任を担い、患者の自己決定がもたらす結果を知らせる役割を果たす義務がある²⁾。

乳癌患者が不妊治療を受けて子どもを産み、家族を形成しようとした場合、不妊治療と乳癌治療が時として両立困難であり、優先順位を決定して取捨選択に臨まなければならないことがある。優先順位の決定に際しては患者の意向に配慮する必要があるが、自身の生命の安全と将来の挙児希望という大きなジレンマの中にいる患者の心情に配慮し決定に至るために必要な理解を支援する必要がある。またこの他にもパートナーおよび家族の意向、生まれてくる児の将来、これらを取り巻く社会環境等、多種多様な要素を踏まえた意思決定に進む必要がある。

医師は患者がそのような決定を行う際に医学的・倫理的に妥当な判断となるよう適切な検討、助言を行い、患者が自身の意向を十分反映した妥当な判断に到達できるよう援助する役割が期待されている。米国の生命倫理学においては Beauchamp, Childress が記すように、Autonomy, Non-maleficence, Beneficence, justice の4原則に従って考察されることが多いが^{3)注)}、乳癌治療、生殖医療が選択、実施される臨床現場においては、広範な医学的事実と個々に異なる身体的、社会的状況、多くの価値観が関わるため、複雑な倫理判断が求められる。

注) 『生命医学倫理 第 5 版』によると, Autonomy (自律性の尊重), Non-maleficence (無危害), Beneficence (仁恵), Justice (正義) との訳語が充てられている。

1. 乳癌治療と生殖に関する倫理的分析方法

臨床現場で複雑な倫理的判断を行う手法の一つとして Jonsen らは, ①Medical Indication (医学的適応), ②Patient Preference (患者の意向), ③QOL (Quality of Life), ④Contextual Features (社会, 経済, 法律, 行政等, 患者をめぐる周囲の状況) の 4 つの項目によって分析する方法を提案している⁴⁾。この 4 項目に沿って各症例に関する様々な事実を整理し適切な倫理原則へと関心を向けることは, 倫理的問題を明確にすることに役立つ。

乳癌患者が化学療法や術後内分泌療法等の妊孕性に影響を与える治療を必要とする際, また標準的な乳癌治療が終了した後に妊娠・出産を希望する際, あるいは妊娠中に乳癌と診断され, 治療を行う際の倫理的分析のために各症例における評価点, 問題点を以下の 4 点に大別して抽出した。なお, 本ガイドラインにおいて CQ, BQ, FQ として取り上げられている項目は, () 内に記した。

1) Medical Indication (医学的適応)

1. 乳癌治療の目標は?
2. 患者の年齢, 全身状態, 治療歴, 合併疾患等から治療, 妊娠, 出産等に制限を与える因子はあるか? (BQ4~7)
3. 治療目標が「根治」である場合, 再発率低減のためにどのような治療が選択可能か?
4. それぞれの乳癌治療を行った際の妊孕性の低下と治療終了後の回復の見込みはどの程度か? (FQ4)
5. 乳癌治療後の妊孕性温存・妊娠率向上のために受けることができる医療技術があるか? あるとすればその成績, 安全性はどの程度か? (BQ1~3, CQ1~5, 8, FQ1~3, 5)
6. 乳癌治療よりも妊孕性温存・妊娠・出産を優先させた場合の害と益は? (CQ6)
7. 妊娠中に乳癌と診断された場合に推奨される治療はあるか? (BQ9~10, CQ9~11, FQ6, 7)

2) Patient Preference (患者の意向)

1. 患者がどのような乳癌治療を選択したいと考えているか?
2. 患者は乳癌治療による妊孕性の低下に関してどの程度許容できると考えているか?
3. 患者は乳癌治療による利益とそれに伴う妊孕性低下のリスクについて情報を与えられ, 理解し, 同意したか?
4. 患者が妊孕性温存や妊娠率向上のために生殖補助医療をどの程度受けたいと考えているか?
5. 患者の精神的対応能力, 法的判断能力は十分であったか?
6. 患者は十分に自己決定ができる状況であったか?
7. 総じて, 倫理的法的に許される限り患者の選ぶ権利が尊重されているか?

3) QOL (Quality of Life)

1. 乳癌治療を行った場合と行わなかった場合の妊娠・出産の可能性は?
2. 乳癌治療を行った場合と行わなかった場合の QOL の変化はどの程度異なるか?

3. 妊娠, 出産, 育児を行っていくうえでの患者の QOL の変化は許容の範囲か?
4. 乳癌治療による妊孕性の低下がどの程度の精神的ストレスになるか?
5. 医師が患者の QOL を評価する場合, バイアスがかかっているか?
6. 選択された乳癌治療により, 患者がどのような身体的, 精神的, 社会的不利益を被るか?

4) Contextual Features (社会, 経済, 法律, 行政等, 患者をめぐる周囲の状況)

1. 治療の決定に影響を与える家族の問題があるか?
2. 治療の決定に影響を与える医療提供者側の問題があるか?
3. 財政的, 経済的な問題があるか?
4. 宗教的, 文化的な問題があるか?
5. 治療決定の法的な意味合いは?
6. 医療提供者や施設間の利益上の葛藤があるか?

患者の意思決定支援

上述の視点で倫理的分析を行い, その問題点を患者と共有したうえでいずれの点を優先すべきか, 何が最も適切かについて相談する。その際, 現在までに蓄積された医学的データやそれらから得られる臨床上の推論のもと, 不確実さを可及的に減じたいうえでなされる臨床判断は, 医師が患者にできる最善の努力と考えられる。しかしながら, 生命現象における不確実性を完全に排除することはできず, さらに十分な医学的データのない問題点も多い現状からは, いかに思慮された臨床判断といえども普遍的な絶対的判断とはなり得ない。

家族を形成していくという視点から, 患者に配偶者やパートナーがいる場合は, その人の意向が患者の意思決定に影響を及ぼしうる。妊孕性温存のために用いる生殖補助医療技術の内容によっては, 配偶者やパートナーの同意がなければならないものもある。

また前述のように, 「乳癌の治療」と「妊娠・出産または妊孕性の温存」の選択が両立し得ない状況もしばしばある。このような際には患者は自身の身体的安全と, 挙児の希望の中で深い葛藤に苛まれることとなる。様々な状況にある個々の患者の意思決定を支援するためには, 医療者は患者の意向を十分に尊重しつつ, 何が患者にとっての最善の選択なのかを多職種とともに考え, 協働意思決定 (shared decision making ; SDM) を進めていく必要がある。また, 現場だけでの最終判断が困難な状況においては, 倫理コンサルテーションチームや臨床倫理委員会等, 第三者の立場からの助言を得ることも検討すべきである。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター資料.
<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html> (2025/9/5 アクセス)
- 2) 患者の権利に関する世界医師会リスボン宣言.
<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/lisbon2005e.pdf> (2025/9/5 アクセス)
- 3) Beauchamp T, Childress J, 生命医学倫理. 第 5 版, 麗澤大学出版会, 2009.
- 4) Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. 臨床倫理学—臨床医学における倫理的決定のための実践的なアプローチ. 第 5 版, 新興医学出版社, 2006.

2. 国内における生殖医療の倫理規範と現状

がん・生殖医療は、生命予後だけではなく、治癒後の生活の質（QOL）を考え、がん治療が将来の妊娠の可能性（妊孕性）に与える影響に配慮して、妊娠の可能性を守ることを目的とする。がん治療医および生殖補助医療に携わる医療スタッフが協働してその任を負い、その実践にあたっては倫理的配慮が必要である。また、日本がん・生殖医療学会では、がん・生殖医療を「がん患者の診断、治療および生存状態を鑑み、個々の患者の生殖能力に関わる選択肢、意思および目標に関する問題を検討する生物医学、社会科学を橋渡しする学際的な一つの医療分野である」と定義しており、「臨床においては患者と家族が子どもを持つため、また、その意味を見つめなおすための生物医学的、社会科学的な支援を行うことにより、生殖年齢およびその前のがん患者の身体的、精神的、社会的な豊かさをもたらすことを目的としている」と付記している。したがって、本医療は子どもをもつことのみを目的としているのではなく、最終的には罹患した疾患の状態を考慮しつつ、新たに家族をもつことについて医学的かつ倫理的な面から患者・家族とともにアプローチする必要性があるといえる。救命が目的である一般の治療医学では、患者に治療を行う場合の医学的適応と倫理的妥当性は矛盾なく両立すると考えられる¹⁾。一方、生殖医療では新たな生命の発生を目的とし、その結果生まれてくる子およびその子が所属する家族・共同体・社会の将来の在り方に影響を与える。したがって、本邦において生殖細胞を取り扱う場合には、本邦の倫理規範を遵守することが望まれる。以下、乳癌患者に対してがん・生殖医療を実践する際に遵守すべき倫理、直面する倫理的問題点を生殖医療専門医の立場から概説する。

1) 生殖医療で遵守すべき倫理原則

生殖医療が介入するがん・生殖医療では、一般の治療医学で求められる医療倫理に加え、生殖医療に関する倫理の遵守が求められる。本邦では現時点における生殖医療に関連する法律として、ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律（平成 12 年 12 月 6 日法律第 146 号、最終改正平成 26 年 5 月 1 日法律第 31 号）、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成 25 年 11 月 27 日法律第 85 号、最終改正平成 30 年 12 月 14 日法律第 98 号）、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号、最終改正令和元年 12 月 4 日法律第 63 号）、生殖補助医療の提供等及びこれにより出生した子の親子関係に関する民法の特例に関する法律（令和 2 年 12 月 11 日法律第 76 号）等があるが、実際の生殖医療は日本産科婦人科学会や日本生殖医学会等の関連する学会の見解を遵守して実践されている。しかしながら、それらは罰則規定を有していない²⁾。本邦において乳癌患者のがん・生殖医療を実践するにあたっては、生殖医療に携わってきたこれまでの産婦人科医と同様に自主規制を遵守することが専門的道德から望まれる。

妊孕性温存療法の中でも、特に卵巢組織凍結は現時点において臨床研究段階の技術と見なされている。日本産科婦人科学会における「医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巢組織の凍結・保存に関する見解」（平成 26 年 4 月施行、最終改定平成 31 年 4 月）（http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=23）においても、卵巢組織凍結を実施する施設においては当該施設内の倫理委員会による審査が必須である旨が記されていることから（未受精卵子および胚の凍結のみの場合は省略可能）、その実施にあたっては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年 3 月 23 日制定）、ならびに臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号、最終改正令和元年 12 月 4 日法

律第 63 号) を遵守する必要がある。

今後、令和 3 年度から開始された、厚生労働省による「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」によって、日本産科婦人科学会に新たに設けられる認定施設要件 (<https://www.jsog.or.jp/medical/821/>) 等の整備を経て、今後さらなる倫理の醸成がなされていくものと考えられる。

2) 生殖医療の特徴と本邦の生殖補助医療

乳癌患者の妊孕性温存に携わる場合には、生殖や本邦における生殖医療についての基本的な知識をもつ必要がある。男女の生殖の機能には大きな差異があること (表 1)、妊娠には男女の配偶子が必要であること、生殖細胞の温存には生殖補助医療の介入が必要であること、一般的な生殖補助医療は生殖年齢の夫婦 (事実婚を含む) を対象にしていることの他、当然のことながら生まれてくる子の福祉も考慮せねばならない。その実施にあたっては、日本産科婦人科学会の見解 (表 2) 等の自主規制を遵守することが求められる。一方、凍結保存された配偶子・胚を死後に生殖補助医療技術により利用する死後生殖、また胚を第三者の子宮に移植する代理懐胎は、親子関係の問題や生まれてくる子どもの権利、代理懐胎する女性への倫理的配慮の問題があり、本邦において現時点では認められていない。また、2025 年に第三者配偶子 (精子・卵子) を用いた生殖医療 (特定生殖補助医療と呼ぶ) の法律案が参議院に提出されたが、現時点においては審議に入っていない現状がある。日本産科婦人科学会においても積極的に議論を進めていく方針としており (<https://www.jsog.or.jp/medical/9209/>)、今後は特定生殖補助医療が関連する見解も改定される可能性がある。上記を踏まえ、現時点における乳癌患者の妊孕性温存では、凍結された胚 (受精卵)・卵子および卵巢組織が、①原則として治療が見込まれ、②生存中に、③生殖可能年齢の間に、④夫婦間で利用されることを原則とする。

表 1 妊孕性温存に際して考慮すべき生殖にかかわる男女差

	男 性	女 性
生殖期間	比較的長い	31 歳以降、徐々に低下して 42 歳以降の妊娠は稀になる 体外受精においても 35 歳以降に胚移植あたりの妊娠率が顕著に低下する
生殖腺	精祖細胞の増殖あり	卵祖細胞の増殖は胎生期に終了
生殖細胞	精液中に多数成熟精子は減数分裂が終了している	自然では 1 周期で 1 個の卵子 排卵時減数分裂途中
生殖細胞の採取	マスターベーション、外科的処置 (精巣内精子採取: TESE) 等	外科的処置 (採卵, 腹腔鏡)
生殖細胞の利用	胚として子宮に移植 (人工授精の場合は子宮内に注入)	胚として子宮内に移植 卵巢組織は腹腔内臓器等に移植
がん治療患者における生殖細胞の使用時期	がん治療中にも可能 (ただし、その使用には、社会的通念や子の福祉を含めた倫理的配慮を要する)	がん治療終了後 (原則として、根治が見込める状況にあること)

表2 日本産科婦人科学会による生殖医療に関する見解（一部抜粋）

1. 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解	2023年6月改定
2. 体外受精・胚移植に関する見解	2024年6月改定
3. 顕微授精に関する見解	2024年4月改定
4. ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解	2024年6月改定
5. 精子の凍結保存に関する見解	2023年4月
6. 医学的適応による未受精卵子, 胚（受精卵）および卵巢組織の凍結・保存に関する見解	2025年4月改定
7. 提供精子を用いた人工授精に関する見解	2023年6月改定
8. ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解	2025年6月改定
9. 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解（指針改定）	2023年6月改定
10. 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解	2008年4月
11. ヒトの体外受精・胚移植の臨床応用の範囲についての見解	1998年10月
12. 着床前診断に関する見解（PGT-M等）	2022年1月
13. 代理懐胎に関する見解	2003年4月
14. 胚提供による生殖補助医療に関する見解	2022年4月
15. 「体外受精・胚移植/ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」における「婚姻」の削除について（見解の訂正・事実婚への対応）	2022年4月

表2 日本産科婦人科学会による生殖医療に関する見解（一部抜粋）

1. 生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解	2023年6月改定
2. 体外受精/顕微授精・胚移植に関する見解	2024年6月改定
3. ヒト受精胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解	2024年6月改定
4. 医学的適応による未受精卵子, 受精胚および卵巢組織の凍結・保存に関する見解/細則	2025年6月改定
5. 提供精子を用いた人工授精に関する見解/考え方	2015年6月改定
6. 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解	2023年6月改定
7. ヒト精子・卵子・受精卵を取り扱う研究に関する見解	2025年6月改定
8. 「ヒト精子・卵子・受精胚を取り扱う研究」の実施に関する細則	2025年6月改訂
9. 「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査（PGT-M）」に関する見解/細則	2025年6月改定
10. 出生前に行われる遺伝学的検査に関する見解	2023年6月改定
11. 代理懐胎に関する見解	2003年4月
12. 胚提供による生殖補助医療に関する見解/考え方	2004年4月

3) 女性乳癌患者の妊孕性温存

女性乳癌患者の妊孕性温存法は、未受精卵子, 胚（受精卵）および卵巢組織の凍結がある。胚凍結は一般の不妊治療でも標準的な技術であり、確立した方法といえる。未受精卵凍結もガラス化法による凍結技

術の改善と融解後の顕微授精により、広く臨床応用される技術となっており、2013 年からは確立された医療技術という位置づけになっている。一方、卵巢組織凍結を実施可能な施設は本邦で 57 施設あるが（2026 年 1 月現在：http://www.jsog.or.jp/facility_program/search_facility.php）、生産例も少なく臨床研究段階の医療技術とされている。

医学適応による妊孕性温存に関する学会の見解、ガイドラインは本邦に存在しなかったが、2014 年 4 月に「医学的適応による未受精卵子および卵巢組織の採取・凍結・保存に関する見解」が示され、さらに改定を経て現在に至る（2019 年 4 月最終改定）。なお、令和 3 年 4 月より厚生労働省の事業として「小児・AYA 世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始されており、本事業の要件等も妊孕性温存療法を行ううえでの指標になり得ると考えられる。

インフォームドコンセントにあたっては、本人が主体となるが、パートナーがいる場合にはパートナーにも説明することが必要になる。妊孕性温存の説明は希望を与える一方、死後廃棄されることや婚姻関係が解消された場合にも廃棄されることを説明する必要がある、本人だけではなくパートナーないし家族に大きな悲哀をもたらすことがある。また、妊孕性温存の実臨床では、予後不良症例に対して倫理的側面から妊孕性温存の実施が適切でない場合もあり、そのことを伝えなければならない場合があるが、死とも向き合わざるを得ない本医療では、精神的サポートを専門とするスタッフ（臨床心理士、看護師等）とともに配慮の行き届いたインフォームドコンセントを行うことが望まれる。

前述の通り、胚凍結は確立された医療技術であることから、パートナーを有する場合には本法が推奨される。しかし、一般的には乳癌はエストロゲン感受性の腫瘍に分類されることから、卵巢刺激の安全性に関して十分な説明と患者の理解が必要となる。また、胚凍結には患者本人だけではなくパートナーの同意も必要である。さらに、廃棄にあつては患者本人およびパートナーからの廃棄の意思が表明された場合、本人もしくはパートナーが死亡した場合、婚姻関係（事実婚を含む）が解消された場合に廃棄することとなる。死後生殖が認められていない現況では、胚移植前にパートナーの生存と婚姻関係の継続を確認する必要がある、その確認は慎重に行うべきである。また、乳癌患者の場合には女性の乳房喪失等に対する心理的負担も大きく、その後の婚姻関係の維持の不安定要素となる可能性がある。そのため、未受精卵子より胚凍結のほうが妊娠成績は良好であるが、不測の婚姻関係の破綻を考慮し、既婚者であっても未受精卵凍結を併用することが検討され得る。

パートナーが不在の場合は、成人では未受精卵凍結が選択される。凍結した卵子は、原疾患の治癒後、将来的にパートナーの精子と顕微授精によって胚とし、患者本人の子宮に戻すことになる。パートナーを有する場合であれば、未受精卵凍結か胚凍結か、両者の併用を行うかについては女性患者の自律的決定に委ねられる。

卵巢組織凍結は、未受精卵凍結や胚凍結で用いられる調節卵巢刺激を必要とせず、外科的手術によって卵巢（組織）を摘出・凍結する方法であり、一般的には経腔操作の困難な患者（未成年等）や疾患の治療までに期間的猶予のない患者に対して実施される。本法は 2004 年に初の生産例が報告された比較的新しい医療技術であり、臨床研究段階の医療技術という位置づけであることから、各施設の倫理委員会の審議のもと施行されるべきである。

おわりに

がん・生殖医療は、がん患者の将来の幸福に大きく寄与すると考えられるが、その実践には様々な倫理

1 的配慮が必要である。また、本医療の実践には、すべての医療スタッフの啓発とともに診療科を越えた協
2 力体制の構築が不可欠である。

3 また、乳癌治療施設と生殖医療を提供する施設が異なることが多いことから、適切な情報提供、乳癌治
4 療に影響を与えない速やかな生殖医療の実施が必要である。さらに、生殖細胞の安全な保管と利用、確実
5 な生存確認等も考慮し、施設連携体制の構築、コーディネーターの育成と配備、凍結保管施設の永続性等
6 も今後の検討課題といえる。

8 参考文献

- 9 1) 森 崇英. 生殖・発生の医学と倫理—体外受精の源流から iPS 時代へ—. 京都大学学術出版会, 2010,
10 p116.
11 2) 吉村泰典. わが国の生殖補助医療の現況とその規制. 生殖補助医療と法. 学術会議叢書 19. 日本学
12 術協力財団, p145, 2012.
13

14 3. がん治療と妊娠・出産に関する説明義務について

15 はじめに

16 まず、法律的な観点から、説明義務に関する「原則」と「例外」について解説するとともに、がん・生
17 殖における患者のニーズの1つとなり得る「死後生殖」について、解説する。

19 1) 説明義務に関する大原則

20 いわゆる医師の説明義務は、治療を引き受けた医師の、診療契約に基づく義務であり、また患者に対す
21 る法律上義務でもある。その旨は医療法にも定めがあり、医療従事者は「医療を提供するに当たり、適切
22 な説明を行い、医療を受ける者の理解を得るよう努めなければならない」（医療法1条の4第2項）。

23 いかなる事項説明するべきか。結論から言えば、説明を要するのは「医療水準として確立した治療」に
24 関する、治療内容、見込まれる治療効果、想定される副作用等の害悪などである。医療水準として確立し
25 た治療が複数あれば、それらについても同様である。最高裁¹⁾は、「医師は、患者の疾患の治療のために
26 手術を実施するに当たっては、診療契約に基づき、特別の事情のない限り、患者に対し、当該疾患の診断
27 （病名と病状）、実施予定の手術の内容、手術に付随する危険性、他に選択可能な治療方法があれば、そ
28 の内容と利害得失、予後などについて説明すべき義務がある」と述べている。なお、がん治療ではまず想
29 定されないが、経過観察するという選択肢がある場合には、経過観察した場合の見込み（予後）について
30 も説明する必要がある（表1）。

31 では、どの程度説明するべきか。最高裁²⁾は、医療水準として確立した選択可能な治療方法がある場合
32 や経過観察する選択肢がある場合には、「患者がいずれの選択肢を選択するかにつき熟慮の上判断するこ
33 とができるように、医師は各療法（術式）の違いや経過観察も含めた各選択肢の利害得失について分かり
34 やすく説明」することが必要であるとする（表1）。

35 このように、医師としては、選択肢となる「医療水準として確立した治療」に関してのみメリット、デ
36 メリットを説明することが求められるのであり、開発途上の新規治療など、医療水準として確立していな
37 い治療については説明義務の対象外というのが大原則である。

表 1

説明すべき内容	説明すべき程度
<ul style="list-style-type: none"> ・当該疾患の診断(病名と病状) ・実施予定の手術の内容 ・手術に付随する危険性 ・選択可能な他の治療方法の有無 ・他の治療方法の内容と利害得失 ・予後 など	経過観察も含めた、各選択肢についての利害特質につき、患者がそのいずれを選択するかにつき熟慮の上判断することができるような仕方、それぞれの療法(術式)の違いや利害得失を分かりやすく説明

2) 未確立治療に関する説明における例外

しかし、例外がある。結論から言えば、医療水準として確立していない治療であっても、相当数の実施例があり、実施した医師の間で積極的評価もなされており、当該患者に適応可能性があり、かつ、患者が当該治療に強い関心をもっている場合には、説明義務がある。実際、胸筋温存乳房切除術が医療水準として確立しており、乳房温存療法が医療水準として確立した治療でなかった平成3（1991）年当時、乳房温存療法に強い関心のある患者に対して、医師が、乳房温存療法があることは説明したがその方法に問題があることを述べたうえでそれでもなお乳房温存療法を選択するかについて確認することなく、乳房切除した事例において、最高裁³⁾は、医療水準として未確立の治療に関して「常に説明義務を負うと解することはできない」としつつも、「少なくとも、当該療法（術式）が少なからぬ医療機関において実施されており、相当数の実施例があり、これを実施した医師の間で積極的な評価もされているものについては、患者が当該療法（術式）の適応である可能性があり、かつ、患者が当該療法（術式）の自己への適応の有無、実施可能性について強い関心を有していることを医師が知った場合などにおいては、たとえ医師自身が当該療法（術式）について消極的な評価をしており、自らはそれを実施する意思を有していないときであっても、なお、患者に対して、医師の知っている範囲で、当該療法（術式）の内容、適応可能性やそれを受けた場合の利害得失、当該療法（術式）を実施している医療機関の名称や所在などを説明すべき義務がある」と判示している（表2）。

この判決が典型的な「事例判決」（すなわちこの判例理論が他の事件にあまねく妥当するわけではないと考えられる判決）であるとの元最高裁判事の評釈⁴⁾が示されているが、少なくとも、患者の強い関心がある場合には、主治医・担当医が知る限りの治験に基づき説明しておくことが無難である。

表 2

		説明義務	
		原 則	例 外
医療水準として	確立した治療	あり	—
	確立していない治療	なし	<ul style="list-style-type: none"> ・当該療法が少なからぬ医療機関において実施 ・相当数の実施例あり ・実施した医師の間で積極的な評価がある ・患者が当該療法（術式）の適応である可能性があり、かつ、患者が強い関心を有している など

3) 医療水準とその決定

上記のように、説明義務の有無を決するのは、治療が「医療水準」として確立した治療であるか否かである。もっとも、この医療水準は、もともと「過失」の有無を決定する基準であるため、説明義務における医療水準と、治療の過失を決する意味での医療水準とは、異なる場合もあるが（後述する）、少なくとも、過失の有無を決定する「医療水準」に関しての最高裁の考えは、次のように整理できる。

すなわち、人の生命および健康を管理すべき医業の性質上、「危険防止のための実験上必要とされる最善の注意義務」が要求され、その基準となるべきものが「診療当時のいわゆる臨床医学の実践における医療水準」⁵⁾である。そして、「医療機関に要求される医療水準であるかどうかを決するについては、当該医療機関の性格、所在地域の医療環境の特性等の諸般の事情を考慮すべき」⁶⁾で、「新規の治療法に関する知見が当該医療機関と類似の特性を備えた医療機関に相当程度普及しており、当該医療機関において右知見を有することを期待することが相当と認められる場合には、特段の事情が存しない限り、右知見は右医療機関にとっての医療水準」とみなされる。その結果、「医療水準は、医師の注意義務の基準（規範）となるものであるから、平均的医師が現に行っている医療慣行とは必ずしも一致するものではなく、医師が医療慣行に従った医療行為を行ったからといって、医療水準に従った注意義務を尽くしたと直ちにいうことはできない」⁷⁾。

もっとも、前記のように、治療に関する医療水準と説明における医療水準は異なる場合があり、例えば、「治療に関する医療水準については治療法自体についての知見の普及が必要であるのに対し、説明義務における医療水準は、危険性が具体化した場合に生じる結果についての知見が普及していれば足りる」（下線筆者）とする高等裁判所の判決⁸⁾がある。要は、副作用等の危険性の詳細が一般的に不明であっても、当該医師が臨床報告等からその危険性を知っている場合には、その危険性について説明しなければならない。少なくとも、医療水準として確立していない治療を実施する際には、その治療に関しては、医師は患者に対して、知り得る危険性を説明する義務がある。

以上をまとめると、医療水準に達している治療に関して、そのメリット・デメリット、経過観察の場合の予後等について、医師は患者に対して説明義務を負うものの、医療水準に達していない場合、患者に強い関心があり、相応にそれが普及している場合には、その治療内容のメリット・デメリットをも説明する必要があるし、また知り得る危険性があればそれについても説明しておくことが重要である。

4) がん・生殖の特徴

がん治療は、薬物療法にせよ放射線治療にせよ、妊孕性を損なう可能性が否定できず、場合によっては不可逆的に妊孕性を喪失する可能性がある。そのため、がん治療に先立って、妊孕性温存が可能かどうか、可能である場合には患者が妊孕性温存治療を受けるかどうかを熟慮できるようなわかりやすい説明をすることが求められる。

しかも、がん・生殖においては、その熟慮期間は比較的短期間と思われるため、必要十分な説明をわかりやすくするとともに、意思決定のエンドポイントも明示することが求められる。

また、がん・生殖については、患者と、配偶者や患者の親などの家族との間で、治療に対する期待順位が異なる可能性があり得る。つまり、妊孕性温存に対する期待度が、患者と家族とで異なる場合があり得る。しかも、患者のほうが家族よりも妊孕性温存に高い期待をもつとも、あるいはその逆であるとも、断言できない。そのため、患者と家族とで、治療に対する期待度合いが異なる場合、患者はがんと戦いなが

ら家族の軋轢にも耐えなければならないことになってしまいかねない。

そこで、がん・生殖においては、患者のみならず、家族に対しても、がん治療の内容、見込まれる治療効果、想定される副作用等の危険性、妊孕能を喪失する可能性の有無および程度、がん治療前に実施可能な妊孕性温存治療の有無および内容等について、説明する必要がある。その説明は、必ずしも、がん治療医または生殖治療医がすべて行う必要があるわけではなく、適宜、専門的観点から患者に対して説明すればよい。

がん治療は、必ずしも、医療水準として確立した治療方法ばかりとも限らない。医師は、自らの意思に反して、医療水準として確立していない治療を実施する義務はないものの（医療水準として確立していないことを理由とした治療拒否は「正当な事由」（医師法 19 条 1 項）に基づく拒否であると解される）、前記の通り、医療水準として確立していない治療であっても、場合によっては、説明義務を負う場合があり得る。特に、医療水準として確立していないがん治療を実施する際には、注意を要する。したがって、がん・生殖における説明においても、その治療方法が少なからぬ医療機関において実施され、相当数の実施例あり、実施した医師の間で積極的な評価がある場合で、患者が当該治療の適応である可能性があり、かつ、患者が強い関心を有しているそのような治療に関しても（表 2）、説明する必要がある。

さらに、がん治療は、患者が強く「死」を想像する場合があろう。そうすると、自らの意思決定が正しかったのかと煩悶したり、治療決定を逡巡したりすることも容易に想到される。法律的な義務かどうかは別としても、このような揺れ動く患者の心理に応じて、適時に必要な説明を行うことが、期待されると思われる。

他方、生殖の観点からは、患者が死亡した場合、凍結精子、凍結胚等を廃棄することになる旨を説明する必要がある。「廃棄する」と説明しづらい場合、少なくとも、「死亡後には、凍結精子、凍結胚としては利用できない」旨説明すればよいように思う。患者家族としてはそれらを患者の形見のように感じるなど、それらを廃棄することに難色を示すことも考えられる。そのため、妊孕性温存治療を実施するに先立って、その旨を説明し文書で同意書を取得する必要がある。患者の死亡後に、同意に基づき凍結保管を中止することは問題ない。

5) 死後生殖

がん生殖における説明義務に直接関連するわけではないが、がん生殖の患者が関心をもち得るものとして、死後生殖がある。死後生殖は、医療水準として確立した医療とはいえないため、医師には患者に対する説明義務はないと考えられるが、生殖技術自体は医療水準として確立したものであり得るうえ、患者の強い関心も想定される。そこで、死後生殖に関して患者からの問い合わせがあった場合に備えて、基本的事項について解説したい。

(1) 死後生殖とは

死後生殖の典型は、生前に凍結保存していた夫の精子を、夫の死後に、妻に用いて行う生殖補助医療である。精子提供者、配偶子・胚によって、様々なパターンがある。例えば、精子提供者は夫に限られず、パートナー男性も含む。また凍結保存物は、精子に限られず、胚でもよい（代理懐胎を前提とすれば、凍結卵子を妻の死後に利用する場合も含む。以下では、典型パターンを前提に解説する）。

日本産科婦人科学会⁹⁾や日本受精着床学会¹⁰⁾では、死後生殖を許容していない。しかし、死後生殖を直接禁止する法律はない。そのため、国内外において死後生殖を実施し、これにより出生する児が存在す

1 る。

2 (2) 法律上の問題

3 死後生殖の主な問題は、①出生した児（死後懐胎子）の身分（親子関係）に関する問題（およびそこから派生する問題）と、②死後懐胎子の出自を知る権利（および知らされない権利）という人格的利益の確保の問題がある。

6 (3) 親子関係の問題

7 ① 民法の規定（母子は分娩の事実、父子は嫡出推定と認知）

8 まず、親子関係は父子関係と母子関係に分かれる。民法上、母子関係を直接定める規定はない。最高裁
9 ¹¹⁾は、母子関係が「分娩の事実により当然に発生する」とする。このため、代理懐胎によって生まれた子の
10 の母親は、代理母である（卵子提供者ではない）。代理懐胎を除けば、母と子の間には遺伝的つながりがある。
11

12 これに対し、父子関係に関しては、民法は嫡出推定や認知を用意している。嫡出推定は、妻が婚姻中に
13 懐胎した子や、婚姻前に女性が妊娠した子で婚姻が成立した後に生まれた子を、当該婚姻の夫の子と推定
14 する制度である（民法 772 条 1 項。婚姻の成立、解消との関係で、いくつかの修正がある）。このため、
15 父子関係は婚姻の有無と密接に関係しており、必ずしも男性と子との遺伝的つながりで決定するわけ
16 ではない。これに対し、認知は、婚姻関係にない男女間に生まれた子（嫡出でない子）に対し、男性が「自
17 分が父であると認める」ことで、父子関係が発生する（同法 779 条）。母の承諾があれば、父は胎児に対
18 しても認知できるが（同法 783 条 1 項）、凍結精子や凍結胚に対して認知することができないため、死
19 後生殖においては「認知」する余地がない（すなわち、少なくとも、認知するには、夫の死亡前に妻が受
20 精している必要がある）。

21 最高裁 ¹²⁾は、がん治療を受けていた夫が凍結保存していた精子を、妻が夫の死後に用いて体外受精を
22 行い（なお、夫は生前に「自分が死亡しても自分の子を産んで欲しい」旨希望していた）、妊娠、出産し
23 た事例において、死亡父と死後懐胎子との間の法律上の親子関係を認めなかった。

24 ② 親子関係があることによる権利が受けられない

25 典型的なパターンによる死後生殖の場合、父（患者）が懐胎以前に死亡しているため、死後懐胎子の親
26 権者になる余地がなく、死後懐胎子は父からの監護、養育、扶養を受けることができない。また、民法上、
27 胎児にも相続権が認められているものの、死後生殖の場合、妻が妊娠した時点で父（患者）が死亡してい
28 ることから、父（患者）の相続に関して、死後懐胎子は相続権をもたず、相続人にも代襲相続人にもなり
29 得ない。

30 ③ 代理懐胎を利用する場合の死後生殖

31 典型的なパターンではないが、がん患者の妻が死亡後に夫が凍結卵子や凍結胚を用いる場合、夫は代理
32 懐胎を利用することになる。この場合、死後懐胎子の法律上の母は代理母であり、凍結卵子・凍結胚と遺
33 伝的つながりのある女性（患者）は法律上の母にはならない。このため、遺伝的つながりのある女性（患
34 者）との関係で、死後懐胎子は当該患者の相続人になる余地がない（逆に、代理母との関係で死後懐胎子
35 は相続人になる）。

36 ④ 親子関係が不安定

37 このように、死後生殖による死後懐胎子の身分は、生存する親の意思に合わない場合がある。また、死
38 後懐胎子の父子関係（代理懐胎の場合は母子関係）によっては、死後懐胎子の国籍に影響を及ぼしかねず

（日本国籍をもたない女性が日本国籍をもつ夫の凍結精子を用いて死後生殖した場合など）、死後懐胎子
にとって重大な不利益が生じかねない。

（４）出自を知る権利（知らされない）の問題

出自を知る権利は、自分がどのように生まれたのか、遺伝的ルーツはどこにあるのか、などアイデンテ
ィティーに関わる重要な権利で、生殖補助医療のみならず文化人類学においても重要な関心事である。児
童（子ども）の権利条約（1994年に批准）では「児童は、出生の時から氏名を有する権利及び国籍を取
得する権利を有する」（同条約7条1項）^{13）}。

海外においては、子が一定の年齢に達した際に出自を知ることができる制度を確立している国もある
が、その詳細は様々である。本邦においては、出自を知る権利を直接規定した法律は存在しない。他方、
出自を知る権利の不可逆性（知ってしまった以上、知らない状態に戻れないこと）にも配慮を要するが、
現状、知らされない権利に対する保証もない^{14）}。

（５）義務としての説明事項の対象とはいえない

死後生殖や代理懐胎は、がん生殖の患者・家族にとって相応のニーズがあると思われるが、上記の法律
的な問題があるため、本邦では死後生殖や代理懐胎は許容されていない。死後生殖等がもつ社会的、法律
的問題は、がん生殖医療や生殖補助医療において、医療従事者が患者に対して説明すべき事項ではな
い。医療従事者が、これらに強い関心をもつ患者に接した場合には、本邦では死後生殖や代理懐胎が許さ
れていないことを患者に説明すれば十分であろう。

参考文献

- 1) 最高裁第三小法廷判決平成 13（2001）年 11 月 27 日民集第 55 巻 6 号 1154 号（乳房温存療法事件）
- 2) 最高裁第二小法廷判決平成 18（2006）年 10 月 27 日集民第 221 号 705 号（未破裂動脈瘤事件）
- 3) 前掲乳房温存療法最高裁判決
- 4) 藤田宙靖「医療訴訟と最高裁判例―「裁判」とは何か？―」安本和正編集『医療安全と医療訴訟』イ
ムジック出版（2014 年）
- 5) 最高裁第三小法廷判決昭和 57 年 3 月 30 日集民 135 号 563 頁、裁判所ウェブサイトほか（高山日赤
未熟児網膜症事件）
- 6) 最高裁第二小法廷判決平成 7 年 6 月 9 日民集 49 巻 6 号 1499 頁、裁判所ウェブサイトほか（姫路日
赤未熟児網膜症事件）
- 7) 最高裁第三小法廷判決平成 8 年 1 月 23 日民集 50 巻 1 号 1 頁、裁判所ウェブサイト（ペルミカン事
件）
- 8) 仙台高裁秋田支部判決平成 15 年 8 月 27 日判例タイムズ 1138 号 191 頁
- 9) 日本産科婦人科学会「生死の凍結保存に関する見解」（平成 19 年 4 月発表、令和 5 年 6 月改定）、
日産婦雑 77 巻 8 号 1028 頁
- 10) 日本受精着床学会・倫理委員会「凍結精子を用いた死後生殖についての見解」2004 年 11 月 1 日発
表（http://www.jsfi.jp/about/pdf/ethics20041101_01.pdf）
- 11) 最高裁第二小法廷判決昭和 37（1962）年 4 月 27 日民集 16 巻 7 号 1247 頁、裁判所ウェブサイトほか
- 12) 最高裁第一小法廷判決平成 18（2006）年 9 月 4 日民集 60 巻 7 号 2563 頁、裁判所ウェブサイトほ
か（松山事件）

- 1 13) Article7 : The child shall be registered immediately after birth and shall have the right from birth to
2 a name, the right to acquire a nationality and, as far as possible, the right to know and be cared
3 for by his or her parents.
- 4 14) 水野紀子「親子の関係をめぐる DNA 検査」『医の倫理の基礎知識 2018 年版』, 日本医師会 (2018
5 年 8 月 31 日掲載。 https://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/d01.html (脱稿日アクセス)

■がん・生殖医療における、各々の立場からの関わり

1. がん治療医の役割

1) 適切な情報提供と shared decision making

乳癌患者に「がん・生殖医療」を行っていくうえで重要な点は、治療方針が決定される過程において、将来の妊娠・出産に関する考え方を共有することである。乳癌患者は「妊娠・出産の話をしていいのかわからない状況に置かれているため、医療者から問いかけることが重要である。患者が将来の妊娠・出産についての希望や興味を示した場合、それぞれの治療による妊孕性への影響と妊孕性温存に関する情報を提供することが重要になる〔具体的な項目は、「がん治療側から患者へ情報提供が望まれる項目」(p 24)を参照〕。また、治療中や治療後に妊娠・出産に関する考え方が変わる場合もあり、いつでも生殖医療についての情報提供を受けることができることを伝えておくことも重要である。

また、「がん・生殖医療」は一般の生殖医療と異なり、生殖医療と同じ時期にがん治療も行っていくことから、生殖医療に関する情報提供と意思決定を短期間のうちに行う必要がある。しかし患者は、がん診断され自身の生命の安全を優先してがん治療を遅延なく行うことと、将来の妊娠・出産の可能性を残すという、相反する課題をもつことになり、その意思決定は容易ではないことが多い。また医師もその職業倫理として、患者の生命を最優先して医療を行うという使命をもつ一方で、患者の人格を尊重し希望を守るという使命も併せもっているため、患者だけでなく医師も大きなジレンマを抱えることになる。がん・生殖医療には多くの不確実性が存在するため、意思決定が困難であることが多いが、短い時間の中でも十分に患者と対話を行い、エビデンスを共有し意思決定する shared decision making の考え方が重要となる。

2) 生殖医療や多職種との連携

がん治療において多職種との連携は不可欠であるが、がん・生殖医療においては意思決定にかかる時間が限られるため、その重要性はさらに増すことになる。

がん治療医は必ずしも生殖医療の知識に長じているわけではないため、妊孕性の評価や生殖補助医療についての具体的、専門的判断は生殖医療を担当する医師に委ねることになる。その際に必要な情報としては、標準的ながん治療の内容とその開始時期・期間、乳癌の状況から考えられる妊孕性温存に許容される時間などの情報であり、速やかに情報提供や患者の紹介ができるように、がん医療と生殖医療が速やかに連携できる体制を準備しておく必要がある。

がん・生殖医療において、患者は様々な悩みの中で決断を迫られることになるため、患者に近い存在である看護師の役割は特に重要である。看護師はがん治療医が気づかない患者の気持ちや社会背景、家族との関係を知ることも多く、意思決定を看護師が支援することで、医師と患者の情報共有をより深めることができ、患者にとっては情報の整理と自らの考えを表出することができるようになる。また治療期間を通して支援を続けることで、患者の心のケアを継続することが可能になる。

また、生殖心理カウンセラーは医療情報の理解を支援することや患者とパートナー・家族間におけるコミュニケーションを促し自己決定できるように支援することができ、患者会・ピアサポートによって、患

者の孤独感や疎外感、不安の緩和につながることを期待される。社会福祉士からは、医療費の負担や妊孕性温存についての助成などについて情報提供することができるなど、適切な職種の介入を促すことで、患者は様々な情報を受けとることができ、意思決定の助けになると考えられる。

国内では日本がん・生殖医療学会が、日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーター制度を設置し、359人*が認定され多職種による患者支援を広める活動を行っている。（<http://www.j-sfp.org/>）。

*2025年10月27日の状況

2. 看護師・助産師の役割

1) がんの臨床における看護師の役割

乳癌の臨床において、診断の衝撃から治療方針決定時、治療に伴う有害事象のマネジメントおよび継続的なフォローアップの中で、常に患者の生活を支える役割を担っている。看護師は患者とその家族のニーズ、時にはアンメットニーズといわれるような潜在化されているニーズを拾い上げ、それらを患者が置かれているヘルスケアシステムの中でいかに調整し解決に導いていくかが求められる。まさに、乳癌患者の妊孕性支援においても同様である。看護師は、診断後できるだけ早い時期にニーズを拾い上げ、乳癌治療が生殖機能に与える影響について、治療内容や患者の背景要因からリスクを判断し、適応される妊孕性温存療法について適切に評価することが求められる。そして、患者への丁寧な説明を通して、妊孕性温存療法を選択に関する意思決定支援を行い、がん医療と生殖医療をつなぐコーディネーションの役割を担うとともに、治療後の妊娠・出産に向けた継続的な支援を行う責務がある。

2) 看護師による支援の実践

(1) 診断時から治療方針決定までの意思決定支援

乳癌と診断を受けた女性は、診断を受け入れることが困難な心理的状況下において、治療方針や術式を選択などを短期間で意思決定しなければならないことが多い。そのような状況にあることを理解したうえで、看護師は乳癌と診断され、薬物療法が予定される可能性のある若年患者すべてに対し、現在の妊娠の可能性および治療後の挙児希望について確認する必要がある。特に、術前薬物療法が必要となる場合には、早急に生殖医療とのコーディネートをを行うことが求められる。

がん患者の妊孕性温存療法に関する協働意思決定における阻害因子と促進因子を分析した研究では、がんの臨床において生じる外的障壁として、妊孕性温存療法に関する認識不足、情報提供のタイミング、患者と医療者間での情報共有不足とコミュニケーション、生殖医療へのアクセシビリティの課題などが挙げられている¹⁾。これらの外的障壁を可能な限り軽減するためには、初診時の問診票に将来の妊娠・出産の希望に関する質問を設けることや、妊孕性温存に関する情報パンフレット等を活用し、がん医療に携わる看護師が誰でも最低限の情報を速やかに提供できる体制を整えることが重要である。そのうえで、治療後に生殖機能が回復する可能性、治療の緊急性、予後、パートナーの有無などを考慮しながらニーズを適切に見極め、提供される妊孕性温存療法について、個々の患者と話し合う機会をもつことが重要である。

海外では、診断からサバイバーシップの時期に合わせて患者のニーズを拾い上げ、情報提供を行いなが

ら、適切な医療にトリアージしていくといった看護職による Patient Navigation プログラムが導入されることで、患者の意思決定のための情報提供や治療開始までの期間が向上したという報告²⁾³⁾や、意思決定支援ツールを用いた支援による意思決定への有効性が指摘⁴⁾されている。

時には、同席するパートナーや家族と意向が異なり、患者は安心して感情を表出できない場合もある。看護師は患者の精神的苦悩に共感的姿勢を示しながら、医師から受けた説明の理解度を確認するとともに、個々の患者の背景にある問題を整理することで患者の意思決定を支援する。

(2) がん治療と生殖医療をつなぐ

薬物療法の前に妊孕性温存療法を行う際には、生殖医療医とがん治療医が密に情報を交換しながら行っていかなければならない。看護師は両者が確実に連携できるように調整をしていく役割が求められる。乳癌のホルモン受容体の有無を含めた状態、予定されている治療内容、治療開始時期、既往歴、最終月経、パートナーの有無、直近の血液検査の結果から採卵に伴う感染や出血のリスクがないか等の詳細な情報が、がん治療側から生殖医療医に提供されることが望ましい。さらに、がんと診断されたことに対する受け止め、妊孕性についてどのような希望をもっているか、パートナーの理解は得られているか等、心理・社会面での情報を提供することも、生殖医療のスタッフと患者のコミュニケーションを円滑にさせる。ダナ・ファーマーがんセンター等ではがん診断後 24 時間以内にナース・ナビゲーター・プログラムを導入することで、妊孕性温存療法への紹介件数が導入前に比べて有意に増加したこと、さらにがん医療と生殖医療の連携の効率化に効果的であったことを報告している⁵⁾。

看護師はあくまでも乳癌治療が優先されることを患者と確認しながら、妊孕性温存療法を試みる期間を患者とともに計画し、同時に乳癌の治療が遷延しないように調整役を担う。公的助成制度について具体的な説明を行うことで、患者の経済的負担への配慮を行う。生殖医療に紹介したとしても、年齢や卵巣機能から採卵が困難な場合もある。いずれの選択であっても、患者自身が行った意思決定に納得感を得て、がん治療に対して前向きになることができるように支援することが求められる。

(3) 継続的な支援

薬物治療開始前のオリエンテーションでは、胎児への先天異常の影響があることから、治療終了後に使用した薬剤の発生毒性と遺伝毒性の有無を考慮して治療開始から終了後一定期間は避妊することを伝える。治療開始時には、一度は妊孕性喪失のリスクを受け入れたつもりであっても、初期治療が終了して生活の幅が広がっていく中で改めて妊娠・出産について考え始める患者も多い。ホルモン受容体陽性乳癌の場合には、長期的な術後内分泌療法の途中で中断し、妊娠を優先させることを希望する女性もいる。POSITIVE 試験の中間解析結果⁶⁾を受けて、現時点でのエビデンスをもとに、患者のニーズに合わせて、初期治療後も妊娠・出産について話し合う機会を設けることや産婦人科との連携を図っていくことが重要である。また、BRCA1, BRCA2 遺伝子に病的バリエーションがあることが分かっている場合には、妊娠を計画する際に、改めて遺伝カウンセリングを希望する場合もある。このような継続的な関わりを行うことが、治療後の若年女性がん患者の QOL を向上する結果につながると考える。

薬物療法後に卵巣機能が回復せず諦めざるを得ない、子どもは欲しいが再発をおそれて妊娠・出産に踏み切れない女性や、がんを患ったことで恋愛や結婚に対して積極的になることができない未婚女性、治療後の家族観に関してカップル間でずれが生じていることに苦悩する女性等、この時期の女性患者の心理

は多様である⁷⁾。治療前に妊孕性を温存することや治療後の妊娠・出産だけが最終的なゴールなのではなく、がんサバイバーシップの中で、女性としての生き方についての価値観や家族観の再構築を支援するという立場で看護師としてどのように関わっていけるかが問われているのではないだろうか。

3) 助産師の役割

妊娠期乳癌患者に対しては、産婦人科、新生児科との連携の中で、助産師の役割は大きい。妊娠中に乳癌と診断された女性とその家族は、妊娠中に乳癌治療を受けることは患者にとって自分の身体的影響のみではなく、胎児への影響を含め不安の強い状況にある。心理支援に加えて、胎児のモニタリングも含め、妊娠・分娩経過の管理を担う。さらに、分娩後適切な時期に乳癌治療を開始できるよう、断乳の管理や育児環境の調整等を行う。治療後の妊娠・周産期管理においては、乳癌治療の経過を把握し、妊娠・分娩における身体的合併症のリスクの有無、育児面で不安や母乳や乳房トラブルについて継続的な支援を行うことが求められる。

参考文献

- 1) Han J, Son YJ, Jang M, Cho E, Ahn J. Barriers to and Facilitators of Shared Decision-Making Implementation in Fertility Preservation for Patients With Cancer: A Qualitative Study. J Nurs Scholarsh. 2025;57(6):891-905. [PMID: 40936297]
- 2) Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, et al. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? Hum Reprod Update. 2017; 23(4), 433-57. [PMID: 28510760]
- 3) Basu M, Linebarger J, Gabram SGA, et al. The effect of nurse navigation on timeliness of breast cancer care at an academic comprehensive cancer center. Cancer. 2013; 119(14): 2524-31. [PMID: 23585059]
- 4) Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. Psychooncology. 2019; 28(3): 459-67. [PMID: 30523651]
- 5) Naert M, Sorouri K, Lanes A, et al. Impact of a Nurse Navigator Program on Referral Rates and Use of Fertility Preservation Among Female Cancer Patients: A 14-Year Retrospective Cohort Study. Cancer Med. 2025;14(3):e70529. [PMID: 39887838]
- 6) Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1645-1656. [PMID: 37133584]
- 7) Dattilo TM, Waterman L, Mullins LL, Lehmann V. A life put on hold? Navigating fertility-related considerations after cancer in adolescence and young adulthood (AYA). Support Care Cancer. 2025;33(9):779. [PMID: 40788378]

3. 薬剤師の役割

1) 乳癌治療における心理的課題と薬剤師の立ち位置

AYA 世代の乳癌患者は、がん告知に伴い将来の妊娠・出産への不安を抱え、治療開始前後の短期間で、複雑な意思決定を迫られることが少なくない。このような心理的負荷は、抗がん剤やホルモン療法 of 服薬アドヒアランス低下、QOL (Quality of Life) の低下、さらには治療中断につながるリスクを伴うことが報告されている¹⁾²⁾。近年の研究では、乳癌患者の再発不安や妊娠・出産に関わる懸念が心理的レジリエンスやコーピングスタイルに大きく影響することが示され、また治療後の妊娠・出産に関する悩みが心理社会的適応に長期的な影響を与えることも明らかになっている³⁾⁴⁾。

乳癌の薬物療法では、レジメン説明、副作用対策、長期内分泌療法の支援など幅広く関与する。また患者の抱える悩みや不安に対して**医学・薬学の知見に基づいた安全性・有効性・生活上の工夫など具体的な解決案を提示・検討できる立場**にあり、単なる傾聴を超えた支援が可能である。しかしながら、心理支援を薬剤師が単独で担うには、技術的スキルと時間的制約の両面で現実的なハードルが高い。したがって薬剤師は心理職の代替ではなく、薬学的知見に基づき治療薬のリスクと安全対策を明瞭かつ正確に伝え、患者の不安を医学的根拠に基づいて解きほぐしながら、心理的課題を適切なタイミングでチームに橋渡すキープレイヤーとして機能することが求められる。こうした役割を果たすことで、患者と医療者双方の心理的安全性が高まり、チーム医療の質と安心感を支える基盤が強化される。では、チームにおける薬剤師の具体的な貢献とは何か。

2) チームにおける薬剤師の貢献と期待される成果

その鍵となるのは、薬学的視点を通じて患者と医療チームをつなぐ橋渡し役を担えるかどうかにかかっている。薬剤師の役割は、単に薬学的情報を伝達するだけでなく、患者との面談や服薬指導を通じて、不安や価値観・生活背景を早期に把握することで、必要に応じて心理職や主治医へつなぐ“トリアージ役”としてチーム医療に貢献することが期待される。特に治療開始前には、抗がん剤や内分泌療法が妊孕性や母体・胎児に及ぼすリスクについて、チームが患者へ適切に説明できるよう薬剤師が最新のエビデンスや規制情報を整理することで、チーム内で共有することが重要である。そのため薬剤師は、治療薬毎の添付文書やインタビューフォームの改訂情報(例: 催奇形性リスク・推奨避妊期間など)を常に最新の状態で把握し、厚生労働省の関連ガイダンス⁵⁾とあわせて、患者だけでなくチームにも適切かつ迅速に提供する役割を担う。こうした橋渡しにより、①患者の理解不足や誤解に伴う心理的負担を軽減し、②治療開始後の安全行動(例: 治療薬毎の推奨避妊期間など)の遵守を促し、③限られた診療時間内でもチーム全体で安心感のある shared decision making を支えることができる。これらは薬剤師が現在の臨床現場で発揮し得る実践的な貢献であり、チーム医療の質を底上げする重要な役割である。

3) 今後の方向性と展望

次なる課題は、このような既存の実践をさらに体系化し、心理支援を薬剤師業務の延長として定着させ、標準的なケアとして一般化していくことである。薬剤師は治療薬の有効性・安全性・副作用対策に関する科学的根拠をもとに、患者の疑問や不安を医療的に解きほぐし、その情報をチームが適切に活用できるよう整理・共有することができる点に強みがある。特に外来治療では、短時間での傾聴の中で抱える課題をトリアージすることで、患者を含む多職種が協働して安心感をもたらすケアを提供できる体制づく

りが望まれる。実際、薬剤師による薬物療法前カウンセリングは患者の治療理解を向上させ⁶⁾、治療中の薬剤師主導のカウンセリングは不安・抑うつ⁷⁾の改善やQOLの維持に寄与することが報告されている。さらに、乳癌患者を対象に妊孕性関連の心理的苦痛に対する心理教育的介入が有効であったことが無作為化比較試験で示されており⁸⁾、薬剤師がチームの一員としてこうした支援の橋渡しを担う意義が示唆される。乳癌領域では薬剤師介入により服薬アドヒアランスや副作用管理の改善が認められ²⁾、医療的支援が心理的安全性につながる可能性が示唆されている。

こうした知見は、薬剤師による心理支援が既存業務の延長線上に位置づけられることを示しており、特別な追加業務ではなく、既存の薬剤師業務を基盤とする患者を含めたチーム医療の一部として自然に定着させる方向性を示している。

参考文献

- 1) Jeong H, Kim S. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients: The Role of Psychosocial Factors. BMC Nursing. 2025.
- 2) Staynova R, et al. Clinical Pharmacist-Led Interventions for Improving Breast Cancer Management and Health Outcomes. Curr Oncol. 2024;31(8):312.
- 3) Li S, et al. The Mediating Effect of Psychological Resilience and Coping Style on Fear of Recurrence and Reproductive Concerns in Breast Cancer Patients of Childbearing Age. Front Psychol. 2024.
- 4) Di Mattei VE, et al. Psychological Issues in Breast Cancer Survivors Confronted with Reproductive Problems. Front Psychol. 2023;14:1133204.
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課・医薬安全対策課.
「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(令和5年2月16日). 厚生労働省通知. (Accessed 2025-09-30)
- 6) An Emerging Role of Pharmacist in Pre-chemotherapy Counseling Among Breast Cancer Patients. Indian J Pharm Sci 2017;79(2):294-302
- 7) Periasamy U, et al. Effect of pharmacist-led chemotherapy counseling on psychological well-being and HRQoL among cancer patients. Health Qual Life Outcomes. 2017;15:178.
- 8) Koizumi T, et al. Psycho-educational therapy for oncofertility-related distress in patients with breast cancer: A randomized controlled trial. Cancer. 2023;129(3):495-503.

4. 生殖医療医の役割

1) 生殖医療医の役割

生殖医療医が通常の診療で対応している不妊患者とがん・生殖医療の患者との大きな違いは、「時間制限があること」、そして、乳癌患者の特性として、乳癌細胞のエストロゲン受容体の有無により、調節卵巣刺激方法が制限を受けるということである。一般的に多くの不妊患者はインターネット等で不妊治療についてある程度情報を得てから受診している場合がほとんどであり、治療開始後も妊娠に至らない場合は、年単位で診療を続けていくことも珍しくない。つまり、生殖医療医は、ある程度の予備知識をもった相手に対して十分に時間をかけて情報提供を行い、その中で信頼関係を構築できるという環境にある。一方で、乳癌患者をはじめとするがん・生殖医療患者は、必ずしも育児希望を考える人生の段階でない時期でも、突然、妊孕性の喪失の可能性を生命の危機に直面した状況で伝えられることになる¹⁾。がん・生殖医療に携わる生殖医療医はかなり混乱している状況の患者に対して根気強く丁寧に説明をする覚悟が必要になる。そこで、ある程度の時間を設けて、患者の病状と予後、今後の治療予定を把握したうえで患者の希望を聞き取る必要がある。そのためにはがん治療医およびそのスタッフとも緊密に連携をとり、認識を共有する必要がある。さらには配偶者やパートナーおよび家族の意向にも十分に耳を傾ける必要がある。通常の診療で行われているように情報提供を行い、患者が納得・同意のうえで治療方針を選択するというインフォームドコンセントよりも、医療者が患者とその関係者の意向を含めた情報を整理・共有しながら意思決定していく過程を経る shared decision making (シェアード・ディシジョン・メイキング) が望ましいと考える²⁾。

生殖可能な年齢の乳癌患者の意思決定において、時宜を得た適切な情報提供は若年乳癌患者の意思決定での葛藤を減少させると Peate らは報告している³⁾。患者が選び得る選択肢を示した decision aids では、各々の妊娠率、原疾患治療を遅延させるか否か、医療の位置づけ（臨床研究であるのか、一般的な医療か）、コスト等について整理されている⁴⁾。これらの情報を分かりやすく説明して患者に伝えることによって情報を整理することが患者の心理支援にも有用であると考えられる。情報提供を行いながら、治療指針を患者さらにはその家族と検討する中で、患者たちが抱える葛藤にも耳を傾けて、その苦しみを理解者であるように努める姿勢をもつことが重要である。患者に安心感を与えて、混乱を落ち着かせることが情報提供をよりスムーズに行うことに寄与すると考える。

また、がん・生殖医療患者の特性として「多様な喪失感を一度に体験する」ことを認識しておく必要がある¹⁾。がん患者であれば健康な身体、自己コントロール感を喪失するうえに、乳癌患者は女性の象徴ともいえるべき乳房を失うことになり、さらには抗がん剤治療の影響で脱毛、無月経を経験し女性性を喪失することになる場合もある。生殖可能な年齢の女性であれば妊孕性を脅かされることにより、子どものいる将来像を喪失することになり、人生設計の変更を迫られることになる場合もある¹⁾。このような患者に対応するために、グリーフケア（喪失による悲嘆から立ち直る過程を支えるケア）等の手法を理解しておく必要がある⁵⁾。そして、必要に応じてがん・生殖医療専門心理士などの心理職と連携をとれる準備をしておくべきと考える。

2) 診療の実際

最初に患者と家族の苦しみや葛藤を傾聴し、状況に対する知識と理解、意向を把握する。そして、意思

決定を一人で背負い込まずに、折り合いをつけられるところまでコミュニケーションを交わしながらともに意思決定していく姿勢でよいことを伝えて安心させる⁹⁾。しかる後に「がん・生殖医療」の全体像についてその知識や理解力に応じて説明を行う。卵巣予備能は年齢とともに低下していくこと、術後内分泌療法では数年間妊娠の許可が出なくなる可能性があること、抗がん剤は種類によって程度は違うが卵巣予備能を低下させる作用があること等を説明する。従来は抗がん剤等が卵巣予備能にダメージを与えることはやむを得ないことと捉えられてきたが、がん治療と生殖医療の両者の発展に伴い、がんサバイバーのQOLの向上ために妊孕性温存療法を検討できるようになったことを説明する。一方で、生殖医療に過大な期待を与えてしまった結果として、がん治療が遅延してしまうことは許されない。すなわち、「がん治療を優先する」ことを説明する⁷⁾⁸⁾。そのためにも先述の通り、生殖医療医は患者の病状等についての認識をがん治療医と共有していることが重要である。医療者は不安と混乱を抱えている患者とその家族の意識のフォーカスを広げて、先入観なく話ができる状態を作るように心がける。そこから妊孕性温存療法について、各々の治療成績、原疾患治療への影響、医療としての位置づけ、コスト等について説明をする。そして、患者の情報を確認してその中で選ぶことのできる選択肢について検討をする。患者および家族の同意が得られ、コスト等の問題も解決して妊孕性温存療法を行える場合には、具体的な妊孕性温存療法のスケジュールを立てる。胚凍結保存、卵子凍結保存を希望し、調節卵巣刺激方法を検討する場合には、乳癌細胞のエストロゲン受容体の有無によって調節卵巣刺激方法を考慮する必要がある⁹⁾。

できれば、妊孕性温存以外の選択肢についても説明を簡単にしておくといふと考える。里親制度・特別養子縁組制度について2020年12月に「全世代型社会保障改革の指針」で周知・啓発がすすめられることが示されており¹⁰⁾、その情報提供はますます重要になっていくと考えられる。埼玉県里親会で行われた調査では、里親家庭の5.9%で夫婦のどちらかが婚姻前にかん治療を経験しており、最も頻度の高い疾患は乳癌であったことが分かっている(12組中3組)¹¹⁾。日本がん・生殖医療学会のホームページ上で里親制度・特別養子縁組制度についてのリーフレットが入手できることを伝えておくと、後ほど患者にとって有用な情報源になり得るかもしれない¹²⁾。

以上のように、がん・生殖医療の全体像を示しながら、卵巣予備能、妊孕性温存療法、それ以外の選択肢について説明し、最後に改めて内容の確認を簡単に行う。そのうえで最後に、生殖医療の進歩は早く、新しい選択肢が将来出てくる可能性もあることを説明する。一方で、保存した胚等が必ずしも妊娠に結びつくとは限らないことから¹³⁾、生殖医療の限界についても説明すべきである。

3) 他施設との連携

以上のような話をするには、ある程度の時間が必要になるので、そのような時間をとれる診療体制を整える必要がある。そして、一度の診療ですべてを終わらせるという態度をとるのではなく、その後も何度でも話を聞きに来てよいこと、治療が一段落ついたら改めて卵巣予備能等の評価をすることができると、継続的に診療を行っていく準備があることを伝える。患者との関係を維持し、患者を支え続ける意思があることを伝えることが、患者支援として有効であることを理解しておくべきである。しかしながら、施設によってはそのような診療体制を整えることが困難であったり、医療者のコミュニケーションスキルが不十分である場合もある。そのような環境の施設に求められる対応としては、患者が時間的制限を受けている状況であることを理解して、より早くがん・生殖医療に精通している施設や医療者に相談・紹介

できる体制を整えておくことである。日本がん・生殖医療学会が整備している「日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーター制度」を活用することが、その体制づくりに有用であると考え¹⁴⁾。日本がん・生殖医療学会のホームページ上で認定者が所属施設とともに記されており、がん・生殖医療に関する相談・紹介先が分かりやすく示されている。施設によって対応できるがん種や様々な妊孕性温存療法があり、そのことががん・生殖医療を複雑にし、潤滑な連携の妨げになる可能性が考えられるが、認定ナビゲーター間での連携によってその複雑さを解消することが期待できる。

生殖医療医は前述のような情報をもとに自施設と周囲のがん・生殖医療環境を把握し¹⁵⁾、速やかな情報提供やカウンセリング等の支援ができる体制を整えておくべきであると考え。

参考文献

- 1) 奈良和子, 他. 精神的アプローチ 3 —臨床心理士の立場から. 日本がん・生殖医療学会監, 鈴木直, 他編, がん・生殖医療, 妊孕性温存の診療. 医歯薬出版, 2013, pp230-8.
- 2) 杉森裕樹. がん・生殖医療におけるシェアード・ディシジョン・メイキング. 産婦人科の実践. 2015; 64(8): 1039-46.
- 3) Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer—an Australian fertility decision aid collaborative group study. J Clin Oncol. 2011; 29(13): 1670- 7. [PMID: 21444865]
- 4) Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. Development and pilot testing of a fertility decision aid for young women diagnosed with early breast cancer. Breast J. 2011; 17(1): 112-4. [PMID: 21129095]
- 5) 杉本公平. 不妊患者とのコミュニケーションスキル. 柴原浩章編, 不妊症・不育症診療 その伝承とエビデンス. 中外医学社, 2019, pp2-7.
- 6) 杉本公平. 治療のやめどき・家族を迎える選択肢. 片桐由紀子編, 患者さんからの質問に自信を持って答える 不妊治療 Q&A. 日本医事新報社, 2023, pp221.
- 7) 鈴木 直. がん治療における妊孕性温存の最前線. 医学のあゆみ. 2014; 253: 273, 2015.
- 8) 日本癌治療学会編. CQ1 挙児希望を有するがん患者に対して, どのような妊孕性に関連する情報を提供すべきか? 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 2017, p22.
- 9) von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women--a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284(2): 427-35. [PMID: 21431846]
- 10) 全世代型社会保障改革の方針 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21482.html (2025/9/24 アクセス)
- 11) 杉本公平, 正木希世, 阿部友嘉, 他. 里親制度・特別養子縁組制度に関する情報提供の現状 埼玉県里親会でのアンケート調査. 日本生殖心理学会誌. 2020; 6(1): 38-43.
- 12) 日本がん・生殖医療学会 HP 学会の取り組み 里親・養子縁組支援委員会 <https://www.jsfp.org/outline/adoption/> (2025/9/24 アクセス)

- 13) Ito Y, Shiraishi E, Kato A, et al. The utility of decision trees in oncofertility care in Japan. J Adolesc Young Adult Oncol. 2017; 6(1): 186-9. [PMID: 27763800]
- 14) 日本がん・生殖医療学会認定ナビゲーター制度
<https://www.j-sfp.org/navigator/item01/> (2025/9/24 アクセス)
- 15) 「認定がん・生殖医療施設」認定施設一覧. 2024/12/1 更新
<https://www.j-sfp.org/navigator/item04/> (2025/9/24 アクセス)

5. 生殖心理カウンセラーの役割

1) 生殖心理カウンセラー／がん・生殖医療専門心理士とは

生殖心理カウンセラーは、生殖医療において様々な心理的困難を抱える方を支援する生殖心理の専門家である。この資格は日本生殖心理学会が養成・認定しているもので、2025年4月1日現在、105人が認定されており、生殖医療施設や不妊専門相談センター等で支援を行っている。生殖医療は身体的、精神的、経済的に負担がかかり、様々な辛さや悩みが生じやすく、苦悩により夫婦関係に問題が生じることもあり、精神的不調を招くおそれもある。生殖心理カウンセラーは、ストレスマネジメントや予防的アプローチとしての心理教育等、個人だけではなくカップルに対してもカウンセリングを行っている。

2013年のASCO改訂ガイドラインでは、がん患者が妊孕性消失の可能性について苦悩を感じたら心理専門職に紹介することが推奨されている。これを受けて2016年から、日本がん・生殖医療学会は日本生殖心理学会と共同で「がん・生殖医療専門心理士」の養成を始め、2025年4月1日現在、99人が認定されている。がん・生殖医療専門心理士は、がん治療や妊孕性温存・温存後生殖補助医療に関しての情報提供や意思決定支援、心理社会的支援を患者・家族に提供する専門家である。妊孕性温存の希望の有無にかかわらず、患者・パートナー・家族の個々の状況に応じたニーズ、ライフステージに応じた心理社会的援助を担うことを役割としている¹⁾。また、総合病院などに所属しているがん・生殖医療専門心理士は、複数の診療科や医療チームに属しており、患者への心理支援だけでなく、多職種へ心理学的見立てや関わり方についてコンサルテーションを行っている。

生殖心理カウンセラー、がん・生殖医療専門心理士の認定者は日本生殖心理学会のホームページ(https://www.jsrp.org/course/cancer_repro_list.html)で公開しており、カウンセリングをご希望の際は各施設に問い合わせいただきたい。

2) がん・生殖医療のカウンセリングとは

がん・生殖医療のカウンセリングでは、がん告知という大きなストレスと妊孕性の消失という二重の危機を抱えたがん患者のアセスメントを行い、必要な心理ケアを行いながら正しい医療情報の提供や理解を促し、患者の意向や葛藤、がん・生殖医療における患者の課題等を明らかにしていく。妊孕性温存について話し合うため、患者とパートナー・家族間におけるコミュニケーションを促し、最善の選択を意思決定できるように支援していく。妊孕性温存ができない患者に対しては、妊孕性温存を諦めることへの支援(下記「(3) 妊孕性温存を諦めることへの支援」)を提供する。

妊孕性温存療法中やがん治療中には、不安や抑うつ等の心理ケアやストレスマネジメントを行い、安心して治療が行えるように支援を行う。

がん罹患は自己のイメージに負の変容を及ぼしやすく、社会からの疎外感を抱く患者も多い。そのため、がん治療終了後には、がん治療によって生じる様々な身体的、心理社会的喪失に対する心理ケアを行い、自己イメージの再構築を支援する。

温存後生殖補助医療を行う際は、パートナーとの意向の調整や、再発などリスクについての理解の確認、生殖医療や生殖年齢の限界について情報提供し、意思決定を支援する。

挙児希望が叶わない場合には、人生観の再構築を支援し、幅広い選択肢を知ることで心理的葛藤を軽減できる場合があるため、ライフコースの多様性や里親・養子縁組制度等の情報提供などを行う。

このように、がん・生殖医療のカウンセリングでは、妊孕性温存の意思決定支援だけでなく、患者の治療段階やライフステージに応じた支援を長期的に行っていく。

3) 心理支援の実際

(1) 妊孕性温存の意思決定時の精神的スクリーニングについて

患者が妊孕性温存について最初に情報提供を受けるのは、がん告知を受けて間もない頃であり、がんの受容もままならない状態で妊孕性温存についても考えなくてはならないため、患者の心理的負担が非常に重くなる。乳癌患者のがん診断後から数カ月間の大うつ病発症率は 30.1%²⁾、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 発症率は 23%³⁾と報告されている。また、乳癌患者で抑うつがない群では 92%が化学療法を受けるのに対して、抑うつがある群では 50%しか受けておらず⁴⁾、抑うつ状態はがん治療の意思決定に影響を与えることが分かっている。

妊孕性温存はがん治療開始前の限られた時間内に行わなくてはならず、生殖医療の受診時には、患者の心理状態、症状をアセスメントし、適宜必要な心理ケア・危機介入を行いながら妊孕性温存の自己決定を支援していく必要がある。

日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会では、妊孕性温存の相談時に患者の精神状態を評価するための「見守りチェックリスト」を作成している。これは PTSD 症状をスクリーニングする IES-R と抑うつ状態をスクリーニングする K6 を組み合わせたものであり、IES-R は 25 点以上で PTSD を疑い、K6 は 5 点以上が軽度うつ状態、13 点以上が重度うつ状態の疑いがあるとされる。

がんの告知後のストレス反応は、誰にでも起こる「異常な状態における正常な反応」と捉えることもでき、病的な反応でないとする見方もある⁵⁾が、見守りチェックリストでカットオフ値以上の点数となった場合や、精神疾患の既往がある患者は、がんという大きなストレスを契機に精神状態が悪化する場合があるため、サイコオンコロジストへ紹介し精神症状の評価が必要である。

(2) 妊孕性温存の意思決定支援

未婚でパートナーがいない患者は、将来の妊娠について考えていないことも多く、妊孕性温存の希望は漠然としている。自分が将来「親」となるというイメージ (生植物語)⁶⁾⁷⁾は、幼児期の“お母さんごっこ”等にみられる真似ごとから始まり、心理社会的発達や経験により変化しながら形成されていくものである。パートナーがいない患者には、このような自身の生植物語の変遷や挙児希望について検討を促すことが必要となる。未婚でパートナーがいる患者は、妊孕性温存についての話し合いが関係の悪化につながることもあり、カップルの関係の親密さや安定性を考慮する必要がある⁸⁾。妊孕性温存をする場合は、未受精卵にするか、妊娠率が高い受精卵凍結にするかで迷うことがみられる。しかし受精卵凍結は、パートナーと別れた場合は使用できず、パートナーチェンジに対応できないため慎重に考えるよう支援する。

1 既婚で育児希望のある患者は妊孕性温存をすんなりと決めることができるが、婚姻期間は長いが子ども
2 もがいない既婚患者では、子どもをもつことについて夫婦での話し合いがなされていないケースが多く
3 みられ、妊孕性温存の情報提供を受けて初めて子どもに対するお互いの想いや価値観の違いが表面化す
4 ることがある。また、がんになって家族に迷惑をかけて申し訳ないという思いから、妊孕性温存の希望を
5 伝えるに難しい場合もある。これまでの関係性に問題があり、パートナーや家族との話し合いが難しいという
6 患者もいるため、患者とパートナーや家族間のコミュニケーションを促し、患者自身が妊孕性温存につい
7 て決定することを支援する必要がある。

8 本邦では、訓練された心理士が、がん治療開始前の夫婦に対して2回のカウンセリングを実施するが
9 ん・生殖のための心理教育とカップル充実セラピー（Oncofertility! Psycho-Education And Couple
10 Enrichment therapy）が開発された。O! PEACE セラピーの効果としては、妻である乳癌患者の PTSD
11 症状が低下し、妊孕性に対する知識が向上し、患者がパートナーから受けるサポートが増加した。パート
12 ナーは、諦め・他者非難、回避的なコミュニケーションが減少することが認められた⁹⁾。がん治療開始前
13 の短期間の介入で、心理的ストレスの軽減、夫婦関係の改善、がん・生殖医療に関する意思決定支援に有
14 効である。

15 (3) 妊孕性温存を諦めることへの支援

16 がん・生殖医療はあくまでもがん治療が優先であるが、患者のこれまでの経緯や信念、家族関係等を理
17 由に妊孕性温存の希望が強く、標準的治療を希望しないという者もいる。意思決定支援では、その患者に
18 とっての子どもをもつことの意味や、パートナー、家族との関係性の変化について、心理療法的アプロ
19 ーチが必要になることがある。

20 病状や経済面等、様々な理由で妊孕性温存を諦めざるを得ない場合は、患者の心の動きと語りに耳を傾
21 ける必要がある。患者の辛さ、悲しみ、怒り、将来への悲観等を聞くと、励まし、前向きさを強調するよ
22 うな支援を行う医療者がいるが、それは患者の心をかえって傷つける場合があることに留意しなければ
23 いけない。悲しみや苦しさ等のネガティブな感情を否定されことなく表出でき、それをそのまま受け止
24 めてくれる心理支援があることで、“一方的に断念された思い”から“生きるために諦めることを私が選ん
25 だ”というように捉え方が変化し、その後のがん治療や人生に取り組む力に変容することがみられる¹⁾。
26 諦めるという体験には、心理学的に達成困難という挫折認知と学びや成長という有意味性の認知の2つ
27 の要素が存在する。諦めること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を得るう
28 で建設的な機能を果たすことが分かっている。女性は諦めることを有意味な体験と認知する傾向があり、
29 それが自己肯定感や人生満足度と関係するといわれる¹⁰⁾。そのため妊孕性にまつわる意思決定のプロセ
30 スを、家族・パートナー、医療者と共有することは、がんサバイバーシップの向上につながると考えられ
31 る。

32 (4) 妊娠期乳癌患者に対する支援

33 近年の晩婚化・晩産化により、妊娠中の乳癌患者が増加傾向にある。妊娠中の乳癌告知は、短期間で治
34 療選択を迫られ、患者と家族は自分の命と子供の命、二つの命の危機に直面し、通常のがん治療の意思決
35 定よりもはるかに困難な選択となる。

36 がん治療が胎児にどのように影響するか、妊娠を継続する場合にがん治療が遅れないか、妊娠を諦めて
37 がん治療を優先するか等、カップルと家族の話し合いの支援を行う。その際は、パートナーや家族が個別
38 に医療者と話し合う場を確保することが必要である。患者の前では見せられない不安や苦悩を表出でき

る場を提供し、葛藤や迷いを受け止めながら、避けられない事態への準備や現実的な対処に向き合っているように支援する¹¹⁾。

妊娠を諦める選択をした場合は、患者は自分が生き延び、赤ちゃんを失った罪悪感と悲しみを抱えながらがん治療に取り組むことになる。悲しみの表出が抑制されることで抑うつ感が強まる可能性がある。一方、妊娠を継続してがん治療を行う場合には、納得して選択した治療であっても胎児に及ぼす影響を心配し、安全に胎児を育めないことに罪悪感を抱える。出産した後もがん治療は続き、治療と育児の両立が始まり、母乳を与えられない悲しみ、母親役割を十分に果たせず、家族に負担をかけながらの生活に、患者の精神的辛さがより強まることがみられる。

どの選択をしたとしても、患者のがん治療の継続を支え、患者と家族の葛藤や不安を受け止め、継続的支援を行えるようチーム医療体制を整備する必要がある¹²⁾。

(5) 初期乳癌治療終了後の支援

乳癌患者は手術による乳房の変化、術後内分泌療法による更年期症状の影響により、性交渉に不安を感じている患者も多い。また、性欲の低下や膣の乾燥等が現れるため、カップル関係に影響が及ぶこともある。主治医から妊娠の許可が下り妊娠を試みる際に、セックスレスの悩みを抱える患者も少なくない。

未婚患者の場合は、恋愛に積極的になれないことや、結婚を考えるパートナーに妊娠するために生殖医療を必要とする可能性があることを、いつ、どのように伝えるべきか苦悩する。妊孕性を温存した患者は、再発の不安、高齢妊娠のリスク、高齢で子どもを育てることへの心配から、生殖医療の再開に悩むこともある。このような課題がある際は、カップルに対するカウンセリングや、コミュニケーション等についての心理教育を行うことが望ましい。

また、乳癌治療後に生殖医療を行っても、凍結融解胚移植の不成功や流産等により挙児獲得に至らないこともある。子どもをもつことを諦めることは、親になる人生の喪失等、様々な喪失感を生じさせる。妊孕性喪失は目には見えないもので、失ったかどうか分かりにくい「あいまいな喪失」¹³⁾である。その悲しみは社会的に公認されにくい「非公認の悲嘆」¹⁴⁾ともいえる。非公認の悲嘆とは、社会的に認められていない喪失で、周囲の人は喪失に気づかず、喪失と見なされない体験である。そのため、患者は周囲の発言等により二次的に傷つき社会的孤立感を深め、精神的不調に陥ることがある¹⁵⁾。

若年女性がん患者におけるうつと生殖の悩みとの関連を調べた研究によると、がん患者 200 人のうち中度から重度のうつ状態が 22%にみられ、うつの深刻さは生殖の悩みに起因していた¹⁶⁾。がん治療後も生殖に関する悩みは続き、女性として、カップルとしての生き方の再構築を支援していく必要がある。

(6) ホルモン療法を中断して、温存後生殖補助医療を検討する際の支援

POSITIVE 試験の中間解析の結果では、短期的な乳癌の予後の悪化はなく、高い出生率が示された¹⁷⁾。この結果により、まだ 5 年という乳癌としては短期的な結果ではあるが、このように臨床試験でその有用性が示されたことで、患者にとってだけでなく、医療従事者としても、ホルモン療法を中断して妊娠を試みるという選択肢の心理的負担が軽減されていると考えられる。温存後生殖補助医療の助成金は、治療期間初日における妻（患者）の年齢が原則 43 歳未満で、40 歳未満で開始すると 6 回まで、40 歳以上で開始すると 3 回までと、年齢による回数制限があり、温存後生殖補助医療の開始を焦る患者も見られる。ホルモン療法の中断や、妊娠の許可について主治医と話し合わずに生殖医療を受診する患者も少なくない。また、受精卵凍結している患者は、パートナーと子どもを育てることについての話し合いを行わずに温存後生殖補助医療を進めようとする者や、ホルモン療法の中断によるリスクをパートナーが知らない場

1 合も多くみられる。

2 乳癌治療医から POSITIVE 試験のエビデンスの背景や限界について、ホルモン療法の中断によるリス
3 クは個々の患者で異なることを患者・パートナーへ説明したうえで、挙児希望についての意向を双方に確
4 認し、話し合いのもとに意思(合意)決定できるように支援が必要である。妊娠中の乳癌のモニタリング、
5 出産後のホルモン療法の再開についても事前に情報提供し、出産・育児の心身の変化に備える必要があ
6 る。

7 生殖医からは、ホルモン療法を完遂した場合に妊孕性がどの程度残っているのか、自然妊娠を目指す場
8 合と、妊孕性温存した凍結検体で妊娠を試みる場合で推奨される wash out 期間が異なること、妊娠を試
9 みる生殖医療の方法や限界、妊娠時の周産期リスクなどを説明し、カップルの意向の確認と出産後の育児
10 環境なども含め総合的に話し合い、出生する児の福祉に十分な配慮をした支援が求められる。

11 生殖医療が開始されると妊娠がゴールになってしまい、温存した凍結検体を使い果たしても生殖医療
12 を続けようとする場合がある。ホルモン療法を中断して生殖医医療を試みている以上、妊娠するまで生殖
13 医療を継続することは、再発のリスクもあり、安全な妊娠、出産、育児につながらない可能性がある。そ
14 のため、生殖医療の終結について事前に説明し、話し合っておくことが望ましい。

15
16 がん・生殖医療は妊孕性温存する、しないにかかわらず、ライフステージに応じて患者の状態や挙児希
17 望も変化していくため、がん治療施設と生殖医療施設の両施設において、患者の人生に寄り添う継続した
18 支援が必要である。

20 参考文献

- 21 1) 奈良和子, 伊藤由夏, 橋本知子, 他. がん・生殖医療専門心理士による心理支援の実際～施設ごとの
22 特性を踏まえた関りを目指して～. 日本がん・生殖医療学会誌. Vol.7 No1.2024 : 35-40
- 23 2) 川瀬和美, 田部井功, 角 徳文, 他. 乳癌患者の心のケア—術前後のアンケート調査: うつ状態は
24 30.8 %—, 乳癌の臨床. 2012; 27(1): 110-1.
- 25 3) Vin-Raviv N, Hillyer GC, Hershman DL, et al. Racial disparities in posttraumatic stress after diagnosis
26 of localized breast cancer: the BQUAL study. J Natl Cancer Inst. 2013; 105(8): 563-72. [PMID:
27 23434900]
- 28 4) Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, et al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic
29 drugs. Lancet. 2000; 356(9238): 1326-7. [PMID: 11073026]
- 30 5) 岸本寛史. 緩和のこころ—癌患者への心理的援助のために. 誠信書房, 2004.
- 31 6) Jaffe J, Diamond MO, Diamond DJ. UNSUNG LULLABIES — Understanding and Coping with
32 Infertility. St. Martin's Griffin, 2005.
- 33 7) J・ジャフェ, M・O・ダイヤモンド, D・J・ダイヤモンド著, 小倉智子訳. 子守歌が歌いたくて—不
34 妊を理解して対処するために. バベルプレス, 2007.
- 35 8) 奈良和子, 小泉智恵他 妊孕性温存における心理支援と心理職の役割 日本がん・生殖医療学会誌 1
36 (1) : 57-60 2018
- 37 9) Tomoe Koizumi ,Yodo Sugishita,Yuki Suzuki - Takahashi,Kazuko Nara, et al.Oncofertility-related
38 psycho-educational therapy for young adult patients with breast cancer and their partners.

CancerVolume 129, Issue 16 Aug 2023 Pages2431-2592 2023 ; DOI: 10.1002/cncr.34796

- 10) 菅沼慎一郎, 浦野由平. 諦めることに対する認知の発達の特徴と自己肯定感および人生満足度との関連. 臨床心理学. 2016; 16(5): 600-5.
- 11) 渡邊裕美, 小林真理子, 奈良和子他.がん患者の妊娠・出産・育児に寄り添う心理支援 日本生殖心理学会誌 2019 ; 5 : 35-40
- 12) 奈良和子, 柴原浩章編 4 妊孕性温存とチーム医療 D 心理士の役割 妊孕性温存のすべて 中外医学社 2021 : 212-217
- 13) Boss P. Ambiguous Loss: Learning to live with unsolved grief. Harvard University Press, 1999. (南山浩二訳.「さよなら」のない別れ 別れのない「さよなら」ーあいまいな喪失. 学文社, 2005)
- 14) Doka KJ. Disenfranchised grief: Recognizing hidden sorrow. Lexington, 1989.
- 15) 奈良和子. 妊孕性温存が困難な場合の心理支援～女性～. ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療. メディカ出版, 2019, pp156-9.
- 16) Gorman JR, Su HI, Roberts SC, et al. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression. Cancer. 2015; 121(6): 935-42. [PMID: 25377593]
- 17) 小児・AYA 世代がん患者等の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2024 年 12 月改訂第 2 版 日本癌治療学会 金原出版 2024

6. 患者会・ピアサポートの役割

1) 背景と位置づけ

乳癌におけるがん・生殖医療は、公的助成制度の整備により経済的負担が軽減され、妊孕性温存の選択肢がより広く共有されるようになってきた。近年は妊孕性温存の意思決定支援に加え、医療と生活の間に生じる課題も含め、その後の人生を見据えた包括的支援の重要性が高まっている。国のがん対策においても、AYA 世代がん患者に対する心理社会的支援や相談支援体制の充実、当事者の視点を踏まえた支援の必要性が明記されている¹⁾。

ピアサポートとは、がん経験を共有する当事者同士が、対等な関係性のもとで行う支援であり、患者会における相互支援活動を含む概念である。医療者等による支援を代替するものではなく、経験の共有によって心理社会的側面を補完し、意思決定の過程にも寄与し得る社会資源として位置づけられる²⁾。

2) 現状と役割の変化

妊孕性温存へのアクセスは改善してきた一方で、温存の選択の有無によらず、様々な経過をたどった方々が長期的に抱える悩みや思いは、必ずしも十分に共有・理解されてきたとは言い難い。

乳癌患者においては、治療や生殖に関する選択に伴い、キャリアや人生の再構築を迫られることが少なくない。現在のピアサポートは、情報の共有や情緒的な支えにとどまらず、こうした再構築の過程において、医療と人生のあいだで揺らぎながら自らの選択を整理し、引き受けていくことを支える役割を担うようになっている²⁾。

3) 直面しやすい課題

がん・生殖医療において、ピアサポートが関与し得る課題として、以下が挙げられる。

(1) 恋愛・パートナーシップ/親密性（セクシュアリティを含む）

恋愛・結婚や家族形成に関する悩みは、妊孕性への影響やがん罹患による身体的・心理的变化と結びつきやすい。また親密性に関わる悩みや、がんと妊孕性に関する経過をどのように伝えるかといった課題は、医療者等には相談しにくい。これらの課題は、治療の時期に限らず、人生の様々な局面で意識される場合がある。

(2) 生殖における選択と悩み

生殖医療上の選択は、治療開始前の限られた時間の中で、判断を求められることが多く、迷いや不安を伴いやすい。加えて、温存後に生殖医療を再開する段階や妊娠・出産に至った後も、がん経験者ならではの葛藤や不安が生じる場合がある。これらは医療の課題にとどまらず、価値観や家族関係とも深く関わり、状況の変化に応じて悩みの内容が移ろう特徴がある。

(3) 喪失の体験

妊孕性温存の有無によらず、様々な経過をたどる中で生じる喪失の体験は、多面的である。時間の経過やライフステージの変化に伴い、体験の意味づけについて改めて問い直されることがあり、周囲と共有しにくい体験となる場合がある。

4) 持続可能な連携体制：医療機関における情報共有の重要性

ピアサポートを有効に機能させるためには、医療機関において関連情報が共有され、適切なタイミングで支援につなげられる体制が重要である。患者体験調査においても、ピアサポートの認知や利用は必ずしも十分とはいえず、医療者等による情報提供や紹介が、支援につながる重要な契機となることが示唆されている¹⁾³⁾

ピアサポートは、医療者等の負担を増やすものではなく、患者が決断に至るまでの迷いや揺らぎを含む過程においても、多職種による支援を補完する形で機能し得る支援資源である。ピアサポーターは自身の経験を客観化し、医学的な判断は医療者等に委ねるという役割を理解したうえで、患者と医療者等のコミュニケーションを円滑にする懸け橋となることが期待される。また、医療と接続された形で、AYA世代を対象としたピアサポートの要素を含む支援が実装されている例も報告されており⁴⁾、併せてサポーター自身の心理的負担や限界を踏まえた組織的な支援体制の整備が望まれる。

5) 情報格差から、納得の差へ

近年、選択肢や制度に関する情報へのアクセスは改善してきた。一方で、妊娠・出産の成否など医学的な結果にかかわらず、自身の選択や経験をどのように意味づけ、人生の中にどのように位置づけるかという過程では、当事者によって納得感に差が生じやすい。

こうした背景から、がん・生殖医療をめぐる選択は、将来の多様な家族形成のあり方や人生設計全体を含めて再考されることも少なくない。

加えて、がん経験を通じた意味づけの変化や心理的成長は、他者との経験共有を通じて促される側面があることが示されている⁵⁾⁶⁾。ピアとの関わりは、その過程を支える一助となり得る。また、ピアとの関わりは、当事者が自らの経験を肯定的に振り返る契機となる場合がある。このように、ピアサポートは、多様な経験や価値観に触れる機会を通じて、当事者が自らの選択を捉え直すための参照点となる支援である。

6) 結びにかえて

がん・生殖医療における支援の目標は、特定の結果を目指すことに集約されるものではない。凍結の瞬間はゴールではない。がん罹患後の人生の中で、どのような局面に直面したとしても、本人が自ら考え、選び取ってきたその歩みに、納得感を抱けているかが重要である。

ピアサポーターは、医療者等による支援を補完する社会資源として、当事者が自らの選択の位置づけを探る過程を支えうる。医療と人生のはざまに立つ人に生じる孤立に対し、ピアサポートが支えとしてあり続けることを、心より願う。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 第4期がん対策推進基本計画. 2023.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001522768.pdf> (2026/1/14 アクセス)
- 2) Hoey LM, Ieropoli SC, White VM, Jefford M. How effective is peer-to-peer support in cancer patients and survivors? A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2008;70(3):315–337. PMID: 18178106.
- 3) 国立がん研究センター がん対策研究所. 令和5年 患者体験調査(がん).
<https://www.ncc.go.jp/jp/icc/policy-evaluation/project/010/2023/index.html> (2025/11/7 アクセス)
- 4) Hirayama T, Kojima R, Udagawa R, et al. A Hospital-Based Online Patients Support Program, Online Adolescent and Young Adult Hiroba, for Adolescent and Young Adult Cancer Patients at a Designated Cancer Center in Japan. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022;11(6):588–595. PMID: 35020485.
- 5) Matsui M, Taku K, Tsutsumi R, et al. Role of Peer Support in Posttraumatic Growth Among Adolescent and Young Adult Cancer Patients and Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2023;12(4):503–511. PMID: 36579948.
- 6) 小林幹紘, 津村明美, 益子直紀, 他. AYA世代がん患者・経験者のピアサポートに関する文献レビュー. *日本看護会誌*. 2023; 37: 14–24. doi:10.18906/jjscn.37_14_kobayashi