

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09664

研究課題名(和文) 乳癌患者におけるタモキシフェンによる子宮内膜器質性変化の解析と妊孕性に及ぼす影響

研究課題名(英文) Analysis of enhancement of endometrial implantation potential and ovarian protection by tamoxifen in breast cancer patients

研究代表者

山崎 玲奈 (YAMAZAKI, RENA)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：80507062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌治療(化学療法、ホルモン療法)の妊孕性に与える影響について全国の乳癌治療施設、生殖医療施設に調査を行い集計した結果を論文として報告した。乳癌治療施設は312施設から、生殖医療施設は542施設回答があった。JOGR誌にinvited articleとして掲載された。(Yamazaki R et al. 2020 Oct 15.) また、施設を絞って、後方視的に乳癌治療別に妊娠へ与える影響について詳細に調査し、妊娠へ影響する因子について検討し、2021年4月産婦人科学会に報告し、JOGR誌に掲載された。(December 7 2021)

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌治療(化学療法、ホルモン療法)の妊孕性に与える影響について全国の乳癌治療施設、生殖医療施設にアンケート調査を行い、実態調査をした。(Yamazaki R et al. J Obstet Gynaecol Res. 2020 Oct 15.) また、施設を絞って後方視的に乳癌治療別に妊娠へ与える影響について詳細に調査した(Yamazaki R, J Obstet Gynaecol Res. December 7 2021.) 化学療法後、妊娠する症例は3ヶ月以内に集中していることやタモキシフェンが、若年ではむしろ妊娠率向上に関わる可能性があるなど、乳癌患者の妊娠を目指す際の指標が提示できた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of breast cancer treatment (chemotherapy, hormone therapy) on fertility at breast cancer treatment facilities and reproductive medical facilities nationwide, and reported the results in a paper. Responses were received from 312 breast cancer treatment facilities and 542 reproductive facilities. It was published as an invited article in JOGR magazine. (Yamazaki R et al. 2020 Oct 15.) In addition, we narrowed down the facilities and retrospectively investigated in detail the effects of breast cancer treatment on pregnancy. We examined the factors affecting pregnancy, reported to the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology in April 2021, and published it in JOGR. (December 7 2021)

研究分野：reproduction

キーワード：tamoxifen fertility breast cancer treatment

## 1. 研究開始当初の背景

閉経前の乳癌患者に対するホルモン治療の第一選択であるタモキシフェン(TAM)の、子宮体癌誘発作用については知られている。その一方、子宮内膜ポリープ、あるいはスイスチーズ様子宮内膜肥厚も高頻度(21.6%, 19/88)に起こすことが、我々の前方視的観察研究で明らかになった。乳癌サバイバーの妊娠率は、同年齢と比較しても低率であるが、これは卵巣機能低下によらないとの報告があり、TAMの子宮内膜変化により子宮の胚受容性の低下をきたしている可能性が高い。その知見をもとに器質性変化の実態と解析を行い、妊孕性温存のために抜本的な対策案を立てることを目的として本研究を計画した。

### ①本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

我が国の女性乳癌患者の罹患率は11人に1人まで上昇しており、AYA世代の中で30歳代のがん罹患率は乳癌が最も高い。これまで妊孕性温存を希望する乳癌患者では化学療法やホルモン治療による妊娠年齢の遅延化に伴う卵巣機能低下に由来する卵巣性不妊が問題とされ、その対策として卵子や卵巣組織の凍結保存が実用化されてきた。しかしながら一方で乳癌治療後に卵巣機能が回復しても妊娠率は5%以下と低い(Kasum 2015)ことが報告されており、その原因は不明のままであった。現在乳癌では閉経前のホルモン治療として選択的エストロゲン受容体調節薬であるタモキシフェン(TAM)が第一選択となっているが、その副作用として卵巣過剰刺激がみられることについて我々は報告した(Yamazaki 2015)。そこで本研究申請者らは日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会でも施設後方視的な実態調査を施行したところ、46歳以下122例の38.5%に卵巣過剰刺激が観察された。一方、金沢大学で施行した前方視的先行研究では子宮内膜ポリープもしくはスイスチーズ状の子宮内膜肥厚をきたす症例が予想以上の高頻度(21.6%, 19/88)で観察され、TAM投与が将来子宮性不妊を誘導する可能性が新たに提示された。

TAMの子宮体癌誘発作用は広く知られていたが、TAMによる卵巣過剰刺激下の異常なホルモン作用が子宮の胚受容性を低下させる可能性は世界において未だ検証されていない。現在日本乳癌学会では閉経前のTAM投与は子宮体癌のリスクを増加しないとした欧米のメタアナリシス報告を論拠に産婦人科への受診を推奨していない。しかしながらこの指針は、拳児希望乳癌患者の妊孕性を著しく損なう可能性が高く、至急にこの問題を検討する必要がある。TAMの子宮内膜へ直接与えるこの変化は、高エストロゲン刺激のみで起こる変化と違い、TAMによる特徴的なものであるが、機序については明らかになっていないのが現状である。TAMによる特異的な子宮内膜変化が妊孕性の低下の原因であるという推測と、どのような変化がその原因となっているのか、代替案はあるのかという問いが生じた。

### 本研究の目的および学術的独自性と創造性

近年AYA世代の女性癌患者に対する妊孕性温存の必要性は広く認識され、その対策として生殖医学の技術的な著しい進歩とともに卵子や卵巣組織の凍結保存が実現されてきた。現在、我が国において、乳癌は女性において一番罹患率が高い癌であり、若年で多いのが特徴である。乳癌治療は長期間に及ぶため、将来の妊娠のため、これらの生殖医療を用いる対象となることが多い。しかしながら先行研究で観察された子宮内膜ポリープやスイスチーズ状の子宮内膜肥厚(子宮内膜間質組織の線維化と腺組織の嚢胞化)は不可逆的な内膜の器質変化を示唆しており、子宮機能の著しい低下や悪性化のリスク増加が推察される。したがってAYA世代の乳癌患者の妊孕性を温存するにはSeeds(種)にあたる卵のみならずSoil(畑)にあたる子宮も考慮する必要がある。

晩婚化が進む現在、30から40歳前半の女性乳癌患者の妊孕性の温存は少子化対策において国家的に極めて重要な課題である。本研究はこれまで世界が見逃していた子宮の胚受容能という新しい視点から、乳癌外科医と産婦人科医の協力下に個別対応できる治療指針を世界に先駆けて提言することが期待される。さらに本研究は将来の子宮体癌の予防の点からも重要であり、臨床情報から導き出せる理論を基礎実験でも検証する点で学術的にも意義深く、妊娠希望の乳癌患者の切実な思いに信頼できる指針を提供する試みである。また本研究における協力体制は日本乳癌学会および日本産科婦人科学会の両学会に同時に情報発信できる特徴を有しており、今後の女性の健康対策を立案する際にも貢献する可能性がある。

また、乳腺保護作用をもつSERMには、TAM以外にもラロキシフェンなどもあり、例えば妊孕性温存希望であればTAM以外の子宮内膜を刺激しないSERMを使用するという提

案もできる可能性がある。タモキシフェンに比較し、エキセメスタンの子宮内膜肥厚を認めないとの報告もある。(Garrone O,2014) また、TAM 投与中の子宮内膜保護に関しては、TAM 投与 + 子宮内 levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS; Mirena®) 挿入にて脱落膜化を認めたという少数例の報告があり(Philip S J Obstet Gynaecol. 2019) 代替案としてあげられる。本研究は TAM の妊孕性低下の原因の解析と対策方法を検討するという先駆的な試みであり、得られた知見は乳腺外科および婦人科領域に多大なる貢献を果たすことが期待される。

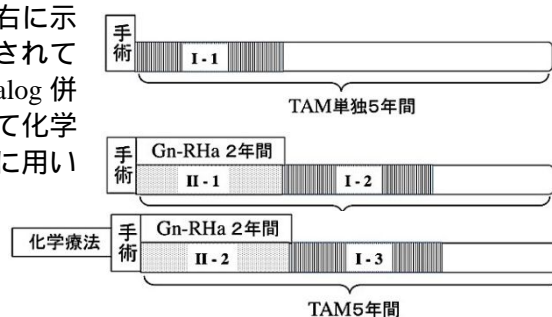
## 2. 研究の目的

本研究では3年間で AYA 世代の乳癌患者に対する TAM の子宮内膜への影響を解明する目的で、観察研究およびマウスモデル実験を開始し、患者子宮内膜の形態的および遺伝子変化とマウス子宮の着床能の変化を観察、最終年度には総合的にデータを解析して乳腺外科と産婦人科医の協力体制の下に子宮性不妊のリスクに個別対応できる治療指針を提案することを目標とした。

## 3. 研究の方法

### 前方視的観察研究による子宮内膜刺激作用の病態解析

現在、ホルモン感受性で HER2 陰性の乳癌治療は右に示した3つのプロトコルが標準治療として選択されている。TAM 単独投与中を Phase I とし、Gn-RH analog 併用中に TAM を投与している期間を Phase II として化学療法の有無で Phase II-1 と II-2 に分類して解析に用いる。手術後から乳腺外科での術後健診時期にあわせて産婦人科でも超音波スクリーニング検査を行う。Phase I では血中ホルモン値、発育卵胞の数と大きさ、および子宮内膜の厚さと形状について観察する。一方で Phase II においても子宮内膜を観察する。子宮内膜の異常が疑われた症例では内膜を生検して病理組織学的に悪性変化の有無を検索する。これに加えて、倫理委員会にて承認後、TAM 使用後乳癌サバイバーの妊娠率、卵巢機能も観察項目に加えていく。各年度末には中間データを解析する。



## 4. 研究成果

予想に反して化学療法の有無にかかわらず全体として TAM 使用症例で妊娠率が高い傾向が示され、特に 35 歳までに治療を終了した若年層では有意差を持って高かった。また高度生殖医療施設においては、ART 開始時期が 35 歳以下の患者で TAM 使用群の胚移植時の子宮内膜が非使用群に比較して有意に厚いことが示された (Yamazaki et al.: Case-based survey: The impact of breast-cancer treatment on fertility in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021)。TAM の妊孕性への影響は年齢による違いもあり、良い影響を与える可能性も認められた。継続した観察研究と TAM の子宮内膜へ与える分子メカニズムについて更なる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamazaki Rena, Ono Masanori, Sugie Tomoharu, Inokuchi Masafumi, Ishikawa Satoko, Horage Yuki, Kojima Yasuyuki, Iwasa Takeshi, Hara Tetsuaki, Nagata Yumi, Kato Keiichi, Michikura Yasuhito, Kuramoto Takeshi, Uchida Soko, Horie Akihito, Fujiwara Hiroshi, Matsuzaki Toshiya	4. 巻 48
2. 論文標題 Case based survey: The impact of breast cancer treatment on fertility in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 553 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15132	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Rena, Inokuchi Masafumi, Ishikawa Satoko, Ayabe Takuya, Jinno Hiromitsu, Iizuka Takashi, Ono Masanori, Myojo Subaru, Uchida Soko, Matsuzaki Toshiya, Tangoku Akira, Kita Masato, Sugie Tomoharu, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer: a multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-6549-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Rena, Ono Masanori, Sugie Tomoharu, Inokuchi Masafumi, Ishikawa Satoko, Iizuka Takashi, Masumoto Sakiko, Myojo Subaru, Uchida Soko, Horie Akihito, Matsuzaki Toshiya	4. 巻 46
2. 論文標題 Nationwide survey of Japanese breast oncology and reproductive endocrinology departments about the impact of breast cancer treatment on fertility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2488 ~ 2496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 山崎玲奈、水本泰成、八十島巖、坂井友哉、齋藤実穂、榎本咲子	4. 巻 -
2. 論文標題 宮鏡下切除が診断に有効であったタモキシフェン使用中子宮内膜ポリープの一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 石川地方部会雑誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 amazaki R, Ono M, Sugie T, Inokuchi M, Ishikawa S, Horage Y, Kojima Y, Iwasa T, Hara T, Nagata Y, Kato K, Michikura Y, Kuramoto T, Uchida S, Horie A, Fujiwara H, Matsuzaki T.	4. 巻 48
2. 論文標題 aCase-based survey: The impact of breast-cancer treatment on fertility in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 553-562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15132.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎玲奈
2. 発表標題 乳癌タモキシフェン療法が卵巣・子宮機能および妊孕能に与える影響
3. 学会等名 北日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎玲奈
2. 発表標題 乳癌治療と妊孕性に関する諸問題の実態調査(全国アンケート結果より)
3. 学会等名 日本がん・生殖医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎 玲奈, 小野 政徳, 井口 雅史ら
2. 発表標題 乳癌治療と妊孕性に関する諸問題の実態調査（全国アンケート結果より）
3. 学会等名 癌と生殖医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 玲奈, 小野 政徳, 井口 雅史ら
2. 発表標題 乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響の実態調査に関する全国アンケート結果
3. 学会等名 日本女性医学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山崎玲奈	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 29(4)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石川 聡子  (ISHIKAWA SATOKO)  (10815723)	金沢大学・附属病院・助教    (13301)	
研究分担者	藤原 浩  (FUJIWARA HIROSHIDA)  (30252456)	金沢大学・医学系・教授    (13301)	
研究分担者	大黒 多希子  (DAIKOKU TAKIKO)  (30767249)	金沢大学・疾患モデル総合研究センター・教授    (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	井口 雅史  (INOKUCHI MASAHUMI)  (90401918)	金沢医科大学・大学病院・准教授     (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関