

# 妊娠と抗がん剤治療

## 虎の門病院

### 薬剤部長 林 昌洋

#### ●はじめに●

女性のライフスタイルの多様化に伴い出産希望年齢が上昇しており、初産年齢は20代が減少し30代が増加しています。また、乳がん罹患率は近年増加傾向にあり、特に35歳から44歳の乳がん罹患率は増加してきています。このため、妊娠中に乳がんの治療を行う女性は増える傾向にあります。また、妊娠中に合併するがんとして卵巣がんがあります。手術で根治できる場合は手術療法が選択されますが、妊娠期の婦人科がんは発見が遅れる傾向が指摘されており、化学療法が必要となる症例が少なくないといわれています。

妊娠期の抗がん剤の使用と胎児への影響に関しては、疫学研究は皆無であり個々の症例報告の集積に基づく判断が最善の根拠となる状況です。こうした状況下では、母体と胎児の双方にとって、完全に安全で有効な治療を行うことは容易ではない現実があります。母体の生命や健康が尊重されることはもちろんですが、十分なインフォームド・チョイスのもと、胎児の健康に配慮した化学療法を組み立てる意味で、妊娠期の抗がん剤のリスクに関して正確な知識を得ることは重要です。

#### ●抗がん剤が母体および児に与える影響●

まず、抗がん剤が母体に及ぼす影響として妊孕性の問題を取り上げます。

がんに対する集学的治療が進歩したために、「がん」という病気を克服してその後の人生を楽しむことができる患者さんが増えてきています。しかし、化学療法をはじめとしたがん治療は、性腺機能不全、妊孕性の消失、早発閉経などを引き起こすことが知られています。特に卵巣毒性の強い抗がん剤として、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ブスルファンなどの抗がん剤が知られています。

ここで重要になる妊孕性温存法として、未受精卵凍結、受精卵凍結、精子凍結や卵巣凍結などがあります。特に女性がん患者では、未熟あるいは成熟した卵子または卵巣組織を外科的に採取しなければなりません。月経周期によってはそのタイミングがベストとはならないこともあるので、がんの診断後可能な限り早急に、がん治療開始前に妊孕性温存の

可能性を検討し、対処しなければなりません。

次に、抗がん剤と子宮内で曝露された児への影響について紹介します。

妊娠可能年齢の女性が合併する確率の高いがんとして、卵巣がんや乳がんなどが知られています。妊娠中にがん罹患し、がん化学療法を行う場合は、殺細胞的な抗がん剤が腫瘍細胞を傷害するだけでなく、活発に発育している子宮内の胎児に対して有害な作用をもたらす可能性を考慮しなければなりません。

卵巣がんや乳がんの化学療法に使用される抗がん剤として、シスプラチン等の白金系薬剤、ドセタキセル等のタキサン系薬剤、シクロホスファミド等のアルキル化剤、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系薬剤、フルオロウラシル等の核酸代謝拮抗剤などの組み合わせが考えられます。

代表的な薬剤について、医療用医薬品の使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦の項」の記載と、臨床的な妊婦使用例の児に関する報告を紹介しましょう。

まず、プラチナ系薬剤の代表としてシスプラチンについて紹介します。

シスプラチンの添付文書には、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載されています。その理由として「動物実験で、催奇形作用、胎児致死作用が報告されている」ことが記載されています。

一方、妊婦のシスプラチン使用とその出産結果について複数の報告があります。1993年にHendersonらが報告した論文を紹介します。40歳の初妊婦が妊娠20週から卵巣がんの治療のため、シスプラチンとシクロホスファミドの初期化学療法を受けていました。この化学療法を2コース行った後に、シスプラチンをカルボプラチンに置き換えた治療が継続されました。この妊婦は36週に3,600グラムの正常な児を出産し、アプガースコアは9と正常でした。この児は、生後12カ月の時点で成長、神経学的所見、血液学的パラメータおよび腎機能は正常であったと報告されています。この報告に代表されるように、1980年代から現在までに卵巣がんの治療のために妊娠第2三半期以降にシスプラチンを含む化学療法を受けた女性が健常児を出産したことが複数報告されています。ただし、この時期であってもシスプラチンを含む化学療法後に突然の羊水過少を起こし、胎盤機能不全というより胎児の腎機能障害が疑われた症例も報告されているので、慎重な観察が必要と考えられています。

次に、アルキル化剤であるシクロホスファミドについて紹介します。

シクロホスファミドの添付文書には、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」と記載されています。その理由として「催奇形性を疑う症例報告があり、動物試験で催奇形作用が報告されている」ことが記載されています。

妊婦のシクロホスファミド使用と児の催奇形性に関して複数の報告があります。胎児に生じる先天異常について、1999年にEnnsらは、自験例と過去の報告6報を含めてシクロホスファミド曝露と特異的な奇形パターンについて報告しています。彼らは、シクロホスファミドは、ヒトの催奇形物質であり、明確な表現型が存在し、妊娠中の使用は安全性の観点で重大な問題であると結論しています。一方、妊娠第1三半期にシクロホスファミドの

投与を受けた妊婦が健常な児を出産したことも報告されてきています。

一般に、妊娠第1三半期にアルキル化剤を投与された場合は、先天性奇形のリスクの軽度の増加を引き起こすと考えられていますが、第2三半期以降の投与では催奇形性ではなく胎児発育遅延のリスクを高めると考えられています。シクロホスファミドの催奇形のリスクは健常妊婦の6倍程度と推定されています。

3番目の薬剤として、核酸代謝拮抗剤である5-フルオロウラシルについて紹介しましょう。

5-フルオロウラシルの添付文書には、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」と記載されています。その理由として「動物実験で催奇形作用が報告されている」ことが記載されています。

妊娠第1三半期に、5-フルオロウラシルの投与を受けた妊婦の児に多発奇形がみられたことが報告されています。一方、妊娠第1三半期に5-フルオロウラシルの投与を受けた妊婦が健常な児を出産したことも報告されてきています。26歳の女性が転移性大腸がんと診断され、妊娠13週からFOLFOX-6レジメンの投与を受けました。この女性が出産した二卵性双生児は、いずれも約2,200グラムの出生時体重を有しており1分のアプガースコアは10でした。いずれの児も催奇形性または子宮内発育遅延は認められず、その後2年間のフォローアップ時の発育も正常であったことが報告されています。

5-フルオロウラシルの催奇形のリスクは健常妊婦の3倍程度と推定されています。

## ●ガイドラインの紹介●

最後に妊娠期のがん化学療法に関連したガイドラインをいくつか紹介します。

他の多くの疾患と同様に、妊娠中のがん患者管理ガイドラインは非常に重要です。ただし、がんを合併した妊婦の報告数が少ないため、現在のマネジメント戦略は多くの場合、症例報告の解析に基づいている点に留意する必要があります。

NCCNのガイドラインでは、妊娠中の乳がんについて、妊娠第1三半期の化学療法は避けるよう述べると同時に、妊娠第2三半期以降は通常の乳がんと同様に化学療法を行うことを治療選択肢として推奨しています。ここで使用される薬剤としては、使用経験の多いドキソルビシン、シクロホスファミド、フルオロウラシルを挙げています。

また、日本産科婦人科学会と日本産科婦人科医会がまとめた『産科婦人科ガイドライン産科編2014』では、添付文書では妊婦禁忌とされている医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される医薬品として、悪性腫瘍に用いる抗悪性腫瘍薬が挙げられています。

不注意な投薬により胎児が抗がん剤に曝露され胎児毒性が生じることのないよう慎重な配慮が求められると同時に、胎児の器官形成期を避けて母児の生命とQOLを向上させるための治療が、十分なインフォームド・チョイスのもと進められることがあることを紹介しました。