

研 究 報 告 書
平成 30 年度：B 課題

2020 年 4 月 27 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 宮城県立がんセンター

住 所 宮城県名取市愛島塩手字野田山 47-1

研究者氏名 土屋 雅美



(研究課題)

本邦の妊娠可能年齢の女性におけるがん罹患及びがん薬物療法実施の実態把握と、
妊婦および児のアウトカムと抗がん薬使用との関連の評価

平成 31 年 3 月 1 日付助成金交付のあった標記 B 課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

平成30年度（第50回）がん研究助成金 研究報告書

研究課題：一般課題B

研究課題名：本邦の妊娠可能年齢の女性におけるがん罹患及びがん薬物療法実施の実態把握と、妊婦および児のアウトカムと抗がん薬使用との関連の評価

研究期間：2019年4月1日～2020年3月31日

研究者：土屋 雅美（宮城県立がんセンター 薬剤部）

共同研究者：小原 拓（東北大学東北メディカル・メガバンク機構）

【目的】

妊娠可能年齢女性におけるがん罹患や抗がん薬の使用実態は明らかでなく、使用される薬剤が妊娠性に及ぼす影響についてのデータは不足している。本研究は、健康保険組合が保有する医療情報（レセプトデータや健診情報）のデータベースに基づいて本邦の妊娠可能年齢（15～49歳）女性の抗がん薬使用状況を把握し、妊娠可能年齢における抗がん薬使用実態と生殖毒性の関連、抗がん薬使用の経時的变化について明らかにするものである。

【方法】

株式会社 JMDC より提供された、2005年1月～2018年9月のレセプトデータ 5,698,893 件から、データ期間内に妊娠可能年齢（15～49歳）である女性のデータを抽出し、抗がん薬の処方状況について年齢・年代・薬効分類別に集計した。これまでに卵巣毒性のメカニズムが明らかになっているシクロホスファミド、シスプラチニン、ドキソルビシン、イリノテカシン、エトポシドについて、併用薬や使用数の年次推移、抗がん薬投与後の患者の妊娠の有無を調査した。

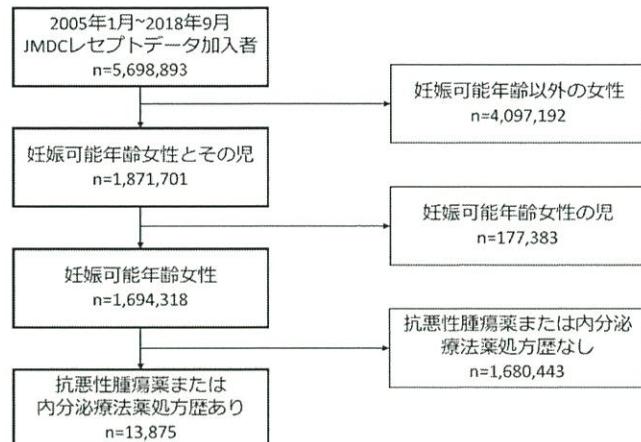


図1. 解析対象

【結果】

株式会社 JMDC より提供されたデータセット 5,698,893 件のうち、データ期間中に妊娠可能年齢であった女性とその児は 1,871,701 件であった。児のデータを除いた 1,694,318 件のうち、解剖治療化学分類（ATC 分類）L01（抗悪性腫瘍薬）または L02（内分泌療法）の処方歴が 1 回でもあったのは 13,875 例で、データセット全体の 0.2%、妊娠可能年齢女性の 0.8% を占めていた。初回処方時に AYA 世代（15～39 歳）であったものは 3,280 例で、抗悪性腫瘍薬または内分泌療法薬の処方歴ありの患者の 23.6% を占めていた（図 2）。処方薬の薬効分類では、抗腫瘍用抗エストロゲン薬が最も多く、次いで抗腫瘍用ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、代謝拮抗薬、タキサン系抗腫瘍薬、アルキル化薬の順に多かった（表 1）。AYA 世代に限定すると、代謝拮抗薬、抗腫瘍用抗ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、アルキル化薬、抗腫瘍性抗生物質の順に多かった。

表1. 抗がん薬の薬効分類 (n=13,875 重複あり)

薬効分類名	n	%
抗腫瘍用抗エストロゲン薬	6448	(19.4%)
抗腫瘍用ゴナドトロビン放出ホルモン類似体	5042	(15.2%)
代謝拮抗薬	4590	(13.8%)
タキサン系抗腫瘍薬	3492	(10.5%)
アルキル化薬	3125	(9.4%)
抗腫瘍性抗生素質	2867	(8.6%)
プラチナ系抗腫瘍薬	2073	(6.2%)
モノクローナル抗体抗腫瘍薬	2038	(6.1%)
抗腫瘍用アロマターゼ阻害薬	994	(3.0%)
プロテインキナーゼ阻害抗腫瘍薬	654	(2.0%)
ピンカアルカロイド系抗腫瘍薬	490	(1.5%)
他のすべての抗腫瘍薬	459	(1.4%)
カンブテシン類抗腫瘍薬	377	(1.1%)
ポドフィロキシン系抗腫瘍薬	233	(0.7%)
抗腫瘍用プロゲストゲン	194	(0.6%)
その他の抗腫瘍用ホルモン拮抗薬	116	(0.3%)
プロテアソーム阻害抗腫瘍薬	26	(0.1%)
癌治療の光増感剤	8	(<0.1%)
抗腫瘍用エストロゲン	7	(<0.1%)
HDAC阻害抗腫瘍薬	2	(<0.1%)

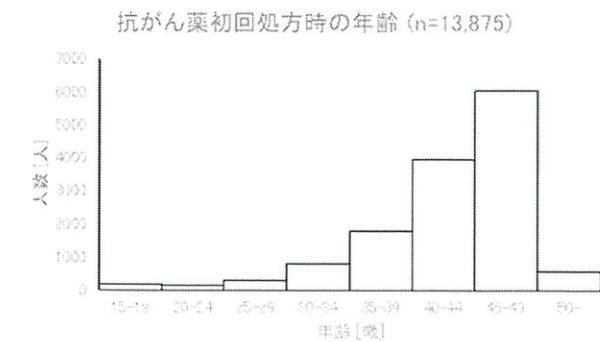


図2. 観察期間内における抗がん薬初回処方時の患者年齢分布 (n=13,875)

抗がん薬の処方歴がある 13,875 例について、抗がん薬初回処方時の医療機関情報について調査したところ、7,520 例 (54.2%) が病床数 500 床以上、2,746 例 (19.8%) が病床数 300-499 床、2,431 例 (17.5%) が病床数 0-99 床であった。がん診療連携拠点病院の有無については、5,645 例 (40.7%) が地域がん診療連携拠点病院、1,564 例 (11.1%) が都道府県がん診療連携拠点病院、6,684 例 (48.2%) がそれ以外の病院であった。AYA 世代 (n=3,280) に限定して解析すると、1,951 例 (59.5%) が病床数 500 床以上、551 例 (16.8%) が 300-499 床、555 例 (16.9%) が 0-99 床の病院であった。がん診療連携拠点病院の有無については、地域がん診療連携拠点病院が 1,461 例 (44.5%)、都道府県がん診療連携拠点病院が 406 例 (12.4%)、それ以外の病院が 1,413 例 (43.1%) であった。

アルキル化薬の一種であり、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) による性腺毒性のリスク分類で、女性では中～高リスク (30%以上が無月経になる) に分類されているシクロホスファミドについて、1 回でも処方歴がある患者を抽出したところ 2,704 例で、抗がん薬処方歴のある患者全体の 19.5% を占めていた。観察期間内におけるシクロホスファミドの処方開始年齢は 45-49 歳が最も多く、シクロホスファミド処方歴のある患者全体の 41.4% を占めていた (図3) AYA 世代でのシクロホスファミドの初回処方は 694 例 (25.7%) であった。シクロホスファミドの使用開始年齢中央値は 44 歳であった。

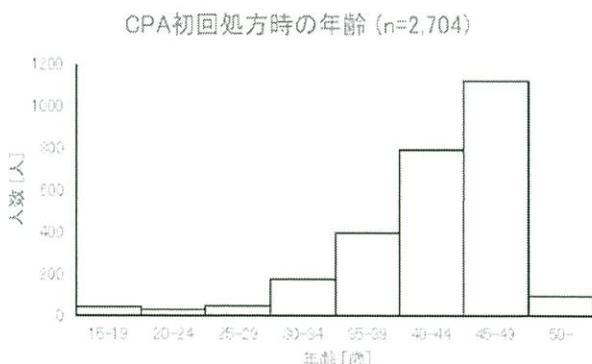


図3. 観察期間内におけるシクロホスファミド (CPA) 初回処方時の患者年齢分布

【考察】

抗腫瘍用抗エストロゲン薬、抗腫瘍用ゴナドトロピン放出ホルモン類似体はいずれも乳がん治療に主に使用される。本検討において、抗悪性腫瘍薬または内分泌療法薬の処方歴ありの患者の約8割が40代以上で初回処方を受けており、乳がんの好発年齢（40-60歳）からも、今回対象とした妊娠可能年齢女性全体に占める乳がん患者の割合が多いことが示唆される。一方AYA世代では、代謝拮抗薬、抗腫瘍用抗ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、アルキル化薬の処方が多く認められた。AYA世代では、15歳未満の小児に多く発生するがんと、成人に多く発生するがんのいずれもが発症しうることから、40代以上とは異なる疾患背景を有していることが使用薬剤の違いに関連していると考えられる。国立がん研究センターのがん統計（Katanoda K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(8):762-771.）によれば、15歳から19歳では小児にも発症しやすい白血病、リンパ腫、骨軟部腫瘍、脳腫瘍といったいわゆる希少がんが多い一方で、これらのがんは20代では徐々に減少し、30代では特に女性の乳がん、子宮頸がんや消化器がんのようながん種が増加することもこれを裏付けている。

抗がん薬初回処方を受けた医療機関について解析を行ったところ、全世代、AYA世代とともに約半数が病床数500床以上の比較的大規模な医療機関であることが明らかとなった。がん診療連携拠点病院の有無についても、都道府県がん診療連携拠点病院が約10%、地域がん診療連携拠点病院が約40%と、全世代、AYA世代で大きな差は認められなかった。施設設備や制度の整ったがん診療連携拠点病院で約半数の患者が治療を受けている一方、それ以外の病院でも約4割の患者が治療を受けていることが明らかとなった。一方、本解析で使用したデータセットには小児がん拠点病院に関するデータは含まれていないことから、若年の患者に関しては、がん診療連携拠点病院ではないものの、小児がん拠点病院である医療機関での治療が行われている可能性がある。

アルキル化薬の一種で、妊娠性に影響を及ぼすことが明らかであるシクロホスファミドの使用状況について調査を行ったところ、AYA世代で抗がん薬の初回処方を受けた患者3,280例のうち694例（21.2%）でシクロホスファミドが処方されていた。シクロホスファミドは原始卵胞を枯渇させ、卵巣機能不全と妊娠性低下をきたすことが知られており、AYA世代でシクロホスファミドの投与を受けることにより、卵巣機能の低下に起因する将来の妊娠、出産への影響が懸念される。

本研究はいくつかの限界点を有している。今回の解析対象は妊娠可能年齢女性（15-49歳）としており、がん患者全体の比較的若年層を観察している可能性がある。本研究で使用した、JMDCより提供を受けたレセプトデータベースの年齢構成比は年少人口（0-14歳）が全体の15.8%、生産年齢人口（15-64歳）が79.0%、高齢者人口（65歳以上）が全体の5.2%と、本邦の総人口に占める割合（2017年）の12.3%、60.0%、27.7%と比較し、生産年齢人口の割合が多い傾向が認められる。そのため、多くのがんの罹患率が高くなる50-80歳、とりわけ高齢者の人口比率が低く、高齢者のがんに関する本邦の実態に即していない可能性があるが、今回の研究対象は妊娠可能年齢女性であり、解析結果に大きな影響を及ぼすものではないと考えられる。また、レセプトデータベースでは抗がん薬（注射薬）の投与量に関する詳細な情報は得られず、卵巣毒性との関連が示唆される累積投与量についての解析、考察は困難である。一方で、本研究は本邦で初めて妊娠可能年齢女性の抗がん薬処方実態を明らかにしたものであり、この研究を起点に妊娠や出産のアウトカムと抗がん薬使用との関連についてさらに詳細な解析を行っていくことを予定している。

【学会・論文発表】

未発表（今後発表予定）

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。