

妊孕性温存の対象となる乳癌患者に対して *BRCA1/2* 遺伝子変異は *in vitro* における卵母細胞の成熟能に影響を及ぼさない

BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature *in vitro*.

Grynberg M et al

Hum Reprod 358:2018 doi:10.1093/humrep/dey358 [Epub ahead of print]

背景 *BRCA1* および *BRCA2* 遺伝子変異は、乳癌や卵巣癌の発症リスクの増加と関連している。*BRCA* 遺伝子変異保有者における妊孕性と卵巣保存については論争がある。これらの患者は卵巣の予備能が低く、卵巣刺激に対する反応が乏しいことが研究により示唆されている。変異 *BRCA* 遺伝子により DNA の 2 本鎖切断の修復能が損なわれると、卵母細胞の老化、アポトーシスおよび減数分裂エラーが促進される可能性がある。卵巣刺激が不可能な場合に、妊孕性温存を求める女性のための選択肢として、卵核胞期での IVM (未成熟卵体外受精; *in vitro* maturation) そして第 2 減数分裂中期の成熟卵でのガラス化保存法がある。

目的 乳癌患者において *BRCA1/2* 遺伝子変異の有無により、未熟卵状卵胞から回収された卵母細胞の成熟率に差はあるかを調べる。

方法 2014 年 1 月～2017 年 12 月に IVM を用いた妊孕性温存を行った 329 人の乳癌患者を対象とした後方視的コホート研究。対象は 18～40 歳、卵巣が両側あり、化学療法歴のない患者。*BRCA1/2* 遺伝子変異の検

査が行われている。未成熟卵回収の前に両側卵巣で直径 2～9 mm の卵胞を計数し、月経周期にかかわらず AMH (Anti Müllerian hormone) を測定した。回収された卵顆粒膜細胞複合体 (cumulus oocyte complex; COC) の数、成熟率および凍結保存しえた M II 卵の数を *BRCA* 遺伝子変異と相関するかどうかを調べた。

結果 全体として、*BRCA* 変異陽性 ($n=52$) と陰性 ($n=277$) は、年齢 (31.7 ± 3.9 vs 32.3 ± 3.8 歳, $p=0.3$)、BMI (23.4 ± 4.7 と 22.6 ± 3.7 kg m² $p=0.3$) および卵巣予備試験 (卵胞数: 20.5 ± 11.4 vs 21.7 ± 12.1 , $p=0.5$; 血清 AMH 値: 3.6 ± 2.9 vs 4.1 ± 3.6 ng/ml, $p=0.3$)。回収された COC の数は両群間で有意差はなかった (8.9 ± 6.9 vs 9.9 ± 8.1 , $p=0.5$)。同様に IVM 率 (67 ± 24 vs $62 \pm 23\%$, $p=0.2$)、凍結保存された M II 卵細胞の数 (5.1 ± 3.8 vs 6.1 ± 5.1 , $p=0.1$) は、*BRCA* 変異を有するか否かによって有意差はなかった。

結論 *BRCA1/2* 遺伝子変異は、妊孕性温存対象となる乳癌患者において卵母細胞の成熟に影響を及ぼさない。

(関西医科大学産科学婦人科学講座 木田尚子 抄)

子宮筋腫を対象とした vilaprisan の ASTEROID 1 第 2b 相試験

Vilaprisan in women with uterine fibroids: the randomized phase 2b ASTEROID 1 study.

Bradley LD et al

Fertil Steril 18:32100-32109, 2018

背景 プログステロン受容体は子宮筋腫の発生と成長に重要な役割を果たしている。Vilaprisan は新規の非常に強力な選択的プロゲステロン受容体修飾薬 (selective progesterone receptor modulator; SPRM) であり、用量依存的に月経量を減少させることが知られている。子宮筋腫患者に対する vilaprisan の 4 つの用量 (0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mg) の安全性と効果を検討する。

方法 この試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験として 12 カ国 98 施設で実施された。18～50 歳の子宮筋腫を有し過多月経のある患者を対象とし、1 日 1 回 vilaprisan 経口投与 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mg 群、またはプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。治療期間は 12 週、経過観察期間は 24 週、主要評価項目は定期的な、または予定外の出血の消失であり、副次評価項目は月経量と子宮筋腫体積の変化であった。

結果 総計 309 人の患者がランダム化され、そのうち 300 人が治療を受けた。完全な出血の消失は vilaprisan

0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mg 内服群においてそれぞれ 30%, 56%, 54%, 60% に認められ、プラセボ群は 1.7% であった。治療 12 週後には vilaprisan 経口投与 ≥ 1.0 mg 群において 83% を超える患者が無月経 (< 2 ml/12 日間) となった。また、過多月経は vilaprisan 経口投与 ≥ 1.0 mg 群において認められなくなり、治療終了後再び以前より少ない量で認められた。子宮筋腫体積の減少は最大 41% まで観察された。vilaprisan の治療を受けたほとんどの患者が症状の重症度は改善していると報告した。安全上の懸念は、一般的な安全性、子宮内膜の安全性、検査値、超音波検査において確認されなかった。

結論 ASTEROID 1 試験の結果は子宮筋腫に関連する過多月経の治療に対する vilaprisan の有効性を支持するものであった。Vilaprisan 1 日 1 回 0.5～4.0 mg の経口投与は忍容性が高く、さらなる研究において vilaprisan 1 日 1 回 2 mg の投与が選択されている。

(関西医科大学産科学婦人科学講座 村田紘未 抄)