

日本がん・ Vol.1 No.1  
2018  
生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation



特定非営利活動法人

日本がん・生殖医療学会

# 日本がん・生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation

Vol.1 No.1 2018



特定非営利活動法人

日本がん・生殖医療学会

## 巻頭言



# 日本がん・生殖医療学会誌 創刊にあたって

菊地 盤

日本がん・生殖医療学会 理事／編集委員長  
順天堂大学医学部附属浦安病院 リプロダクションセンター長

リプロダクティブヘルス&ライツとは、「性と生殖に関する健康・権利」と訳され、1994年の国際人口開発会議で提唱されました。リプロダクティブヘルスとは、人間の生殖システムおよびその機能と活動過程のすべての側面において、単に疾病、障害がないというばかりでなく、身体的、精神的、社会的に完全に良好な状態にあることをさします。故に、人々が安全で満ち足りた性生活を営むことができ、生殖能力を持ち、子どもを持つか持たないか、いつ持つか、何人持つかを決める自由をもつこと自体、人権の一つとされています。その観点からは、生命自体が脅かされてしまう、がんなどの悪性腫瘍の治療に挑む患者さんたちにとっても、将来の妊孕性は可能な限り守られるべき権利だと考えられるということになります。ただし、この根源的な命題は、治療までの猶予の少ない当該患者さん自身にとっても、そして携わる医療者にとっても、慎重かつ迅速に対応せねばならない難問でもあります。そのためには、がん治療と不妊治療のみならず、多方面のそれぞれのスペシャリストが正しい情報を基にその中心となる患者さんとともにベストな方策を模索していく必要があるとおもわれます。また、この難問は、倫理的、社会的側面も持ち合わせるため、その時代背景によっても変わっていくものと考えられ、議論を絶やすことはできません。

日本がん・生殖医療学会誌は、このような背景から、医師、看護師、心理士、培養士などの医療プロバイダーのみならず、当事者の方々、または、倫理的、哲学的、または、宗教的な専門をもつ方々からも投稿をお願いしたいと考えております。時には議論を戦わせることもあるでしょう。しかしながら、多様な背景の方々の意見があるからこそ、その難問の解決に結びつく糸口が探せるのではないかと思います。

医療技術は日々進歩し、人々の考え方や、倫理観も絶えず変わっていくものです。我々は、がん生殖という、「生きる」ということと、「産む、育てる」という根源的な命題に立ち向かうからこそ、その最先端の議論が行われ、常に最先端の情報発信ができるようになるのではないのでしょうか。

根源的な命題は、ともすればあまりに自然であるために、特に健康な方々は普段は真剣に考えることは無いかもしれません。だからこそ、今一度、考えてみていただきたいと思うのです。この雑誌を手にしていただいた方々が、そのようなきっかけになればよいと思います。

近い将来、この学会誌が、がん生殖についての情報を必要としている当事者の方々、携わる医療プロバイダーの方々、さらには、がん生殖にご興味を持っていただき、真剣に議論していただく方々など、様々な方々のお役に立てるような雑誌になることを祈念いたします。

末筆になりましたが、私を初代編集長にご指名いただいた理事長、鈴木直先生、ご協力いただく学会理事の先生方、ならびに関係されるすべての方々に深甚なる謝意を表します。

平成30年2月吉日

## 目 次

### 論 文

#### 特別寄稿

がん・生殖医療のめざす道

The Perspective of Oncofertility in Japan

..... 吉村 泰典 7

#### 特別寄稿

Oncofertility Around the World

..... Teresa K. Woodruff, Ph.D. 10

#### 総説

子宮内膜症と妊孕性温存

Fertility Preservation for Women with Endometriosis

..... 原田 美由紀 12

#### 総説

BRCA 遺伝子異常をもつ女性に対するがん・生殖医療の情報提供

Oncofertility management in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations

..... 川井 清考 17

#### レビュー

卵巣組織凍結・移植の現状と未来

Ovarian tissue cryopreservation and auto-transplantation in present and future

..... 太田 邦明 23

#### 原著論文

がん・生殖医療ネットワークの展開・広島での取り組み

Establishment of a new regional oncofertility network in Hiroshima, its necessity and characteristics

..... 原 鐵晃 27

## 原著論文

がん・生殖医療ネットワーク：京都府における試み

Oncofertility Network : Trial in Kyoto Prefecture

..... 堀江 昭史 35

## 原著論文

ドイツ・スイスおよびオーストラリアにおける若年がん患者に対するがん・生殖医療の実践－わが国として学ぶべきものは？

Oncofertility care for young cancer patients in Germany, Switzerland, and Australia-What should Japan learn?

..... 高井 泰 40

## 原著論文

乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程における女性の生き方

－受精卵凍結保存の意思決定過程に焦点をあてて－

Female Perspectives in Decision Making Process of Breast Cancer Survivors Regarding Fertility reservation

－Focusing on the decision-making process of cryopreservation of fertilized eggs－

..... 高橋 奈津子 45

## 原著論文

がん・生殖医療ネットワーク未整備地域における妊孕性温存の取り組み

Fertility Preservation for Cancer Survivors in undeveloped areas of medical network for oncofertility

..... 宮川 智子 51

## 原著論文

がん・生殖医療における薬剤師の関わり

Role of Pharmacist in Oncofertility

..... 網野 一真 57



—特別寄稿—

# がん・生殖医療のめざす道

## The Perspective of Oncofertility in Japan

吉村 泰典

Yasunori Yoshimura

内閣官房参与

Special Adviser to The Cabinet

慶應義塾大学名誉教授

Professor Emeritus, Keio University

### はじめに

年間100万人以上ともいわれるがん罹患者の中の約10%は、生殖年齢またはそれ以下の患者である。現役世代では、女性のがん患者数は男性を大きく上回り、働き盛りの女性のがん罹患率は、20代では男性の1.7倍、30代では男性の約2.6倍にも達している。しかし、がんの診断および集学的治療は著しく向上し、手術療法、放射線療法、がん化学療法、骨髄移植法などの進歩により、その完全寛解率は著しく向上してきている。その一方で、治療により卵巣機能の廃絶に追い込まれることが多く、卵巣組織を温存して将来の妊娠能を確保しておく気運が高まってきている。

細胞凍結保存技術の進歩により、精子や生殖補助医療で作られた胚の凍結保存は既に古くから臨床応用されており、良好な妊娠成績が得られている。また未受精卵の凍結保存による妊娠もさかんに臨床応用されるようになってきている。さらに今世紀に入り、卵巣の凍結保存も実施されるようになり、融解後の卵巣組織の移植による妊娠例が報告されるようになってきた。卵巣組織の凍結は、卵巣刺激操作や卵胞成熟までの日数を待つ必要がないため、原疾患の治療の開始を延期させなくてもよいという利点があり、理論的には凍結可能な卵子数が飛躍的に多くなる。将来は既婚女性を含めて悪性腫瘍患者の妊娠性保持のために非常に合理的な方法となりうる。このように配偶子や生殖臓器の組織の凍結、子宮移植など新たな妊娠性温存のための医療技術が開発されており、がん・生殖医療(oncofertility)が新たな医療領域として確立しつつある。

### チーム医療展開のための専門職連携教育

若年がん患者においても、原則としてがん治療を最優先すべきである。治療が終了し、がん治療医より妊娠許可が出たとしても、がん治療に伴う卵巣機能不全によって育児を得ることが難しくなることもありうる。また原疾患の状

況によっては、生殖医療を受けている間も再発や再燃のリスクがあり、がんに対する恐怖が完全に消え去るわけではない。若年女性のがん患者は、がんと告知された後、治療開始前の限られた時間内に妊娠性温存に関する判断をしなければならない。がん治療によって妊娠性が消失する可能性を考慮し、妊娠性温存のための治療手段を受けるか否かを自らが決定することになる。がん告知による不安や抑うつ状態の中で、妊娠性を失う可能性についての説明は、患者にとってはかなりの心的ストレスになることが予想される。

原疾患の治療開始までの時間が限られている中で、患者や家族に対していかに正確な情報を伝えるか、がん治療医のみならず、生殖医療専門医といかに連携をとるかが重要となる。そのためには医師、看護師、臨床心理士、薬剤師、ソーシャルワーカーなどのヘルスケアプロバイダーからなる医療チームの結成が必要となる。がん患者の妊娠性温存に関しては、治療開始前に卵子や卵巣組織を凍結保存する生殖医療専門医と、原疾患を治療する腫瘍専門医による十分な情報交換と診療協力体制の確立、さらに臨床心理士による患者とその家族に対する十分なカウンセリングが不可欠となる。チーム医療の展開には、専門職連携教育(Interprofessional education)による学際的なアプローチが必要となる。そのためには、がん・生殖医療に関する社会的啓発とともに先導者たらん医療人の育成が急務である。

### がん・生殖医療技術の向上

生殖年齢にある女性であれば、未受精卵の凍結保存が第一選択であるが、思春期前の患者や、直ちに原病治療開始の必要性があり卵巣刺激をする余裕のない患者に対しては、卵巣組織の凍結が選択される。卵巣組織はいつでも採取できる利点を有しているが、摘出と移植に手術操作が必要となる。組織融解後移植しても、低い生着

率や生着期間の短かさが大きな問題となっている。さらに移植する組織内に悪性細胞が含まれている可能性が否定できないため、施術後の安全性の検証が最重要課題である。現在、移植組織の一部を対象として、病理組織検査やPCR法で腫瘍細胞の有無が評価されているが、検査された組織を移植に利用することはできないため、実際に移植を行う組織内のがん細胞の有無を検証することはできない。今後は、移植組織の異種移植により悪性腫瘍細胞の残存の有無を確認する方法の開発なども考慮されなければならないかもしれない。

卵巣への転移の危険度から、低リスク群の乳がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫などがヒト卵巣組織の凍結保存の適応疾患と考えられている。一方、発症頻度の高い白血病は高リスク群であり、現時点では積極的な医療応用は推奨されていない。こうした高リスク群に対しては、凍結卵巣保存された組織そのものを移植するのではなく、組織から採取した卵胞の体外培養を考慮すべきである。卵巣組織内の未成熟卵子を採取し、体外成熟培養により卵子を成熟させた後に凍結保存する方法や、組織を融解した後に卵胞や卵子を体外培養し、成熟した卵子を得るなどの臨床研究が必要となる。また将来的には、原始卵胞や卵子幹細胞の利用も大いに期待される。

### がん・生殖医療の登録システムの確立

日本産科婦人科学会の医学的適応による未受精卵子、胚および卵巣組織の凍結・保存に関する見解によれば、凍結融解後の胚は卵子採取を受けた被実施者のみに移植されるものとしている<sup>1)</sup>。さらに被実施者から廃棄の意志が表明された場合や死亡した場合には廃棄され、いわゆる死後生殖や第三者への提供は認められていない。しかしながら、がん治療と生殖医療が同一施設でない場合には、がん患者の死亡を告げずに生殖医療を継続しようとするクライアントの存在も否定できないことより、医療機関の長期的かつ密な連携、定期的な相互の情報提供が必要となる。日本産科婦人科学会によれば、がん・生殖医療の実施施設としては、原疾患施設内にある生殖補助医療登録施設が望ましいとしている。原疾患施設内で生殖医療が行われていない場合には、他の生殖医療登録施設と連携してもよいとされているが、同一機関内でがん・生殖医療が実施できない場合には、新たな基準を設けるなど慎重な対応が望まれる。

凍結された卵子や胚ならび卵巣組織は理論的には長期間保存でき、将来的に児が得られて不要となった場合や、再発や死亡などによりクライアントに廃棄の意志が示された場合には、第三者に譲渡の可能性も否定できない。しかし、日本産科婦人科学会の見解では、他人への譲渡や売買は認めていない。現時点では、安全性や有用性に

ついて完全に検証できていないことより、凍結しておいた未受精卵子や卵巣組織の第三者への譲渡に関しては許容されるべきではなく、今後の検討課題とすべきである。

卵巣組織凍結ならびにその自家移植の件数が増加し、今後もこの治療技術を希望する患者の数が増加すると考えられる。がん・生殖医療が有効かつ安全な施術であることを示すデータの蓄積が急務となっている。日本産科婦人科学会は医学的適応による未受精卵子、胚および卵巣組織の凍結・保存を実施する医療機関に登録を義務づけているが、オンライン登録の個票ではがん・生殖医療に関連した項目は未受精卵子のみであり、卵巣組織の登録は設定されていない。がん・生殖医療においては、通常の生殖医療で生まれた子ども以上に、がんの再発を含めた長期の予後の検証が必要となる。そのためには、日本がん・生殖医療学会を中心としたがん生殖医療に特化した登録システムの構築が急務である。

### 公的支援の必要性

現在、わが国における妊孕性温存療法はすべて自費診療となっており、一般的な不妊治療で受けられる特定不妊治療費助成事業による助成は、卵子凍結や卵巣組織凍結には適用されない。そのためクライアントは、未受精卵子や卵巣組織を採取する際の手術費用、凍結保存にかかる費用、さらに移植時の手術費用を賄わなければならないことになる。若年女性がん患者が一連の医療行為を受けるための本人や家族の経済的負担は大きく、がん・生殖医療の実施を躊躇するクライアントも少なくない。現在、妊孕性温存のための医療行為に要する費用の一部を助成している地方自治体も出てきている。今後は、生殖補助医療を受けるクライアントに実施されている特定不妊治療費助成のように、これらががん・生殖医療においても、一定の公費負担や健康保険治療の適用などの積極的な支援が考慮されるべきである。

厚生労働省の2016年度研究班(主任研究者聖マリアンナ大鈴木直教授)は、経済的支援があれば卵子や卵巣組織の凍結保存を望む女性がん患者は年間約2,600人に達し、それにかかる費用が約9億円であるとの推計結果をまとめている<sup>2)</sup>。一方、精子の凍結を望む男性は3,000人で、費用は約1.8億円かかるとしている。研究班によれば、精子凍結には約6万円、卵子・卵巣の凍結には20万～60万円を要するとしている。

### 特別養子縁組と里親

がんサバイバーにとって、産めないことを受け入れる勇気をもつことも必要となる。がん治療により妊孕性を喪失することもあり、全てのクライアントが生児を獲得できるわけで

はない。子どもを産み、育てることは、人として自然な営みであり、産むことと育てることを連続する事象でとらえているが、がんサバイバーにとっては妊孕性温存以外の選択肢も必要となることがある。特別養子縁組と里親制度は、血のつながりのない子どもを迎えて親になる道を提供している。

特別養子縁組は、何らかの理由で産みの親が子どもを育てられない場合、血縁関係のない夫婦が一定の要件の下に、家庭裁判所の審判を受け、正式な実子として迎える制度である。育ての親になることができるのは、法律婚をしている成年の夫婦であり、夫婦の一方が25歳以上でなければならない。日本における特別養子縁組の成立件数は、平成27年に年間544例と増加傾向にあるものの、欧米諸国と比較すると非常に少ない状況にある<sup>3)</sup>。その理由として、この制度が広く国民に認知されていなかったこともあるが、日本人独特の血縁重視の家族観も大きく関係していると考えられる。

民法上の制度である特別養子縁組とは別に、児童福祉法に基づく里親も、産みの親のもとで暮らすことができない子どもを育てる制度である。里親と子どもとの間には法的な親子関係がなく、子どもを期限つきで育て、子育てにかかる費用は国から支給される。日本には、現在社会的養護が必要な子どもは約4万6千人いるとされており、そのうち9割の子どもは養護施設で生活している。残りの1割の子どもは、里親もしくは特別養子縁組によって養親のもとで育てられている。幼少期に家庭の中で愛情を受けて育つことは、人格形成にとって重要であり、また社会福祉的な観点からもこの制度の普及が望まれる。

子どもを産めない事実に向き合わざるを得ないがんサバイバーに対し、特別養子や里親制度といった選択肢があることを知らせることは大切である。がん生殖医療に携わる

がん治療医や生殖医療専門医は、これらの制度に対する知識が乏しく、クライアントに十分な情報提供ができていない状況にある。がんを克服し、子どもを養育できる状況であれば、特別養子縁組の養親になることは可能なのである。育ての親になることは、自らが子どもを産めない事実を受け止める主体的な選択といえる。しかし、これらの制度はがんサバイバーのためのものではなく、子どものためであることを忘れてはならない。

## おわりに

がん治療と生殖医療の進歩により、妊孕性温存できるクライアントが増加してきている。がん・生殖医療の目指すところは、担がん患者の専ら妊孕性温存にあるのではなく、子どものいない人生の選択を含め、子どもをもつことの趣意を見つめ直すことにある。がんと向き合い、妊娠・出産し、子育てをしたいと思うクライアントをいかに支援できるかが、今後われわれに課せられた命題である。

## 引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会:医学的適応による未受精卵・胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保有に関する見解, 日産婦誌, 63(8): 1608-1610, 2017.
- 2) 鈴木直:厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業 若年がん患者に対するがん・生殖医療(妊孕性温存治療)の有効性に関する調査研究, 平成29年3月
- 3) 里親及び特別養子縁組の現状について, 第9回児童虐待対応における司法関与及び特別養子縁組制度の利用促進の在り方に関する検討会(参考資料2), 平成28年12月26日 出典:司法統計(「特別養子縁組の成立」「その離縁に関する処分」として申し立てられ受理された事件の認容件数)



—特別寄稿—

## Oncofertility Around the World



Teresa K. Woodruff, Ph.D.

Northwestern University

**Abstract:** It is unusual that science and medicine let alone countries should partner the way members of the oncofertility community have. I believe this is for three reasons. The urgent unmet need of the patient, the difficulty of the work, and the people who have been involved. In this short commentary, I will explain why these three ingredients, when mixed together, have created a rapidly growing, collegial field of medicine. At the end, I ask the question, can this kind of collaboration be a model for other emerging problems that we face? The answer is in our collective future.

Oncofertility is the unification of oncology and fertility and for many young cancer patient's fertility was the forgotten, off-target effect of the live-preserving drug treatments. Loss of hair follicles was known and discussed – loss of ovarian follicles was never discussed. So, the first reason that oncofertility has moved so rapidly is the urgent unmet need of patients. Their need inspired our collective work. Further, the problems we were trying to solve were many – these included the need to grow and mature ovarian follicles, to cryopreserve tissues that could then be transplanted, understanding the nature of the chemo and radiation therapy on individuals not on the population. These problems required teams working together – and this moved the field forward quickly. Finally, the people who were engaged in the field were important. It is not necessary to create a list of names but suffice it to say that leaders from around the world worked together in a way that inspired a new generation of students, and each other, to do better together. It is an amazing time in the life of oncofertility – there are still gaps in services and too many patients who have questions about their fertility who do

not have access to adequate care. Despite these shortcomings, the field of oncofertility has come a very long way and this is something we should celebrate. In particular I want to recognize the Asian Society for Oncofertility – this is a tremendous organization with great reach and now a wonderful new journal which will be the place of publication for important new science. I am delighted to see this as the next evolution in our field. I congratulate Dr. Nao Suzuki and his team for leading the efforts on behalf of patients, the science and the field!!

And now I end by asking the question – are there lessons learned from oncofertility that can enable other emerging fields? I think the answer is YES!! If the patient need is great – if the science requires teams to solve problems – and if the people are right many more fields of medicine will benefit from the kind of interactions we have had in the field of oncofertility.

Congratulations on the publication of this first edition of the Journal of Fertility Preservation!! Thank you for inspiring the field!!

**Teresa K. Woodruff Ph.D.** is the Dean and Associate Provost for Graduate Education in The Graduate School at Northwestern University. She is also the Thomas J. Watkins Professor of Obstetrics & Gynecology, the Vice Chair for Research and the Chief of the Division of Reproductive Science in Medicine in the Department of Obstetrics and Gynecology, Feinberg School of Medicine. She is Professor of Molecular Biosciences in the Weinberg College of Arts and Sciences, and Professor of Biomedical Engineering in the McCormick School of Engineering. She is the Director of the Center for Reproductive Science (CRS), Founder and Director of the Women's Health Research Institute (WHRI), and Director of the Oncofertility Consortium. She is an internationally recognized expert in ovarian biology and, in 2006, coined the term "oncofertility" to describe the merging of two fields: oncology and fertility. She now heads the Oncofertility Consortium, an interdisciplinary team of biomedical and social scientist experts from across the country. She has been active in education not only at the professional level but also with high school students. To this end, she founded and directs the Oncofertility Saturday Academy

(OSA), one of several high school outreach programs that engages girls in basic and medical sciences. She was awarded the Presidential Award for Excellence in Science Mentoring in an oval office ceremony by President Obama (2011). Widely recognized for her work, Woodruff holds 10 U.S. Patents, and in 2013 she was named to Time magazine's 'Most Influential Persons' list. Some of her recent awards and honors include a Guggenheim Fellowship (2017), the Society for Endocrinology Transatlantic Medal (2017), and a Leadership Award from the Endocrine Society (2017). She has two honorary degrees including one from the University of Birmingham, College of Medical, UK (2016). She is an elected fellow of the American Institute of Medical and Biological Engineering and the American Association for the Advancement of Science (AAAS). She is past-president of the Endocrine Society and championed the new NIH policy that mandates the use of females in fundamental research. She is civically active and is an elected member of The Economic Club of Chicago and on the school board of the Chicago-based Young Women's Leadership Charter School.

—総説—

## 子宮内膜症と妊孕性温存

Fertility Preservation for Women with Endometriosis

原田 美由紀

Miyuki HARADA

東京大学 医学部産婦人科  
The University of Tokyo

**抄録：** 子宮内膜症の生殖年齢女性における罹患率は10%程度と報告されており、日常臨床において最も頻繁に遭遇し、かつ長期管理を要する慢性疾患である。病変部位としては、卵巣病変である子宮内膜症性卵巣嚢胞が最も多い。子宮内膜症と不妊症とが強く関連することは、様々な疫学調査の結果より明らかであるが、子宮内膜症に対する薬物療法は妊孕能改善には有効でない。我々がたびたび遭遇する子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者において、病変の存在そのものが、さらに治療としての摘出術も卵巣機能の低下を介して、妊孕性の低下に寄与する可能性がある。そのうえ月経を有する間は完治することがなく術後も高率に再発する。慢性疾患である子宮内膜症の治療方針を考えるうえで、卵巣機能温存は重要な課題である。子宮内膜症は良性疾患であるが、重症患者に対する反復手術は卵巣機能の廃絶をもたらす懸念があり、がん患者に対する妊孕性温存と同様の治療戦略が選択肢として考えられる。特に、現時点で両側卵巣が機能障害のリスクに曝されている若年患者は、妊孕性温存のよい対象となると考えられる。しかし、これまでに得られている臨床データがあまりにも少ないため、現時点では一般診療として捉えるのは無理がある。今後の臨床データの蓄積、ならびに患者数の多い疾患であることを考えると一般診療とした場合の費用対効果も含めた議論の進展を期待したい。

**キーワード：** 子宮内膜症、子宮内膜症性卵巣嚢胞、卵巣機能、妊孕性温存

### 子宮内膜症

子宮内膜症は、機能的、形態的に子宮内膜に類似する組織が子宮内膜以外の場所に存在する疾患と定義される。女性ホルモン依存性疾患であるため、主として生殖年齢女性に認められる。生殖年齢女性における罹患率は10%程度と報告されており<sup>1)</sup>、典型的には20代の女性が月経困難症等の疼痛症状を主訴に受診したことを契機に指摘され、その後周閉経期までの20年余にわたり長期管理を必要とする慢性疾患である。さらに、我が国における近年の出産の高年齢化、少産化に伴いその患者数は増加傾向にある。病変の部位としては卵巣が最も多く、子宮内膜症患者の17-44%に子宮内膜症性卵巣嚢胞を認める<sup>2)</sup>。他に主たる病変として、腹膜病変、子宮腺筋症(子宮筋層内病変)が挙げられるが、腸管、尿路などの生殖器外にも病変を形成する。

### 子宮内膜症と妊孕性

子宮内膜症と不妊症とが強く関連することは、様々な疫

学調査の結果より明らかである<sup>3)</sup>。不妊症でない女性の子宮内膜症罹患率が0.5-5%であるのに対し、不妊症患者では30-50%と有意に高く<sup>4) 5)</sup>、また手術的に子宮内膜症と確定診断された患者の約半分では体外受精治療を要するという報告がある<sup>6)</sup>。子宮内膜症が妊孕能を低下させる機序としては、骨盤内癒着に起因する物理的な閉塞、子宮内膜における胚の受容能の低下、腹水中のサイトカイン濃度上昇を伴う局所あるいは全身の炎症、卵巣機能低下などの可能性が挙げられる<sup>7)</sup>。

では、妊孕能改善効果という点から考えた際に、薬物療法や手術療法の効果はどうであろうか。まず、子宮内膜症に対する薬物療法(低用量エストロゲン・プロゲスチン、プロゲスチン製剤であるジエノゲスト、GnRHアゴニスト)は、妊孕能の改善に有効ではなく、そればかりか薬物療法はいずれも排卵を抑制するため挙児努力とは両立せずむしろ不妊治療の開始を遅らせるため、妊孕能改善目的にこれらの薬物療法は行うべきではない<sup>7-9)</sup>。

手術療法に関しては、revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) stage I/IIの軽度子宮内膜症に関しては腹腔鏡手術によりごくわずかではある

受付日: 2017年12月5日/受理日: 2018年1月19日

著者連絡先: 原田 美由紀

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

電話: 03-3815-5411(内線33407) E-mail: haradam-tky@umin.ac.jp

が有意に自然妊娠率が上昇する。rASRM stage III/IV の中等度～重度子宮内膜症に対する有効性に関しては、エビデンスレベルの高い報告はないが、他に不妊症の原因が認められない場合には手術が有用である可能性がある<sup>7)9)</sup>。なお、体外受精治療前に子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術を行っても妊娠率の上昇には寄与しない<sup>7)9)</sup>。一方で、子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術は、卵巣機能を低下させる可能性が指摘されている。さらに、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出後の高い再発率も問題となる。子宮内膜症は有経女性において完治することはないため、一度手術を行っても高率に再発する。我々の施設の検討において、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出後2年の再発率は30%と高率であり<sup>10)</sup>、他施設からも同程度の高い再発率が報告されている。

すなわち、我々がたびたび遭遇する子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者において、病変の存在そのものが、さらに治療としての摘出術も、卵巣機能の低下を介して妊孕性の低下に寄与する可能性がある。そのうえ術後も高率に再発する。慢性疾患である子宮内膜症の治療方針を考えるうえで、卵巣機能温存は重要な課題である。本稿においては、子宮内膜症病変の中でも頻度が高い子宮内膜症性卵巣嚢胞に注目し、卵巣機能に与える影響につき、まず子宮内膜症性卵巣嚢胞の存在そのものに起因する卵巣機能低下の可能性について考察する。次に子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術として一般的である嚢胞摘出術に起因する卵巣機能低下の可能性について考察する。最後に、子宮内膜症患者に対する妊孕性温存の最近の動向について紹介する。

## 子宮内膜症と卵巣機能

### 1. 子宮内膜症性卵巣嚢胞そのものが卵巣機能に与える影響

子宮内膜症性卵巣嚢胞自体が卵巣機能に与える影響については、未だ一定の見解が得られていない。

病理学的な検討においては、他の良性卵巣腫瘍の場合と異なり子宮内膜症性卵巣嚢胞周囲の卵巣皮質は異常を認めることが以前より報告されてきた<sup>11)</sup>。北島らのヒト卵巣組織切片を用いた検討によれば、子宮内膜症性卵巣嚢胞周囲の卵巣皮質においては、卵胞密度が他の卵巣腫瘍に比し有意に低下しており、線維化が起こっていた<sup>12)</sup>。さらに、子宮内膜症性卵巣嚢胞周囲の卵巣皮質においては、化学療法後の卵巣において認められる‘burn-out’現象(休眠状態にある原始卵胞から発育卵胞への誘導が活性化し、原始卵胞が消費され枯渇する)と類似の現象が認められ、これは子宮内膜症による慢性炎症に起因すると考えられた<sup>13)</sup>。また、子宮内膜症性卵巣嚢胞の内容液は高濃度の活性酸素(ROS; reactive oxygen species)を含有しており、周

囲卵巣組織に拡散したROSが卵胞発育に負の影響を及ぼしている可能性が示唆されている<sup>14)</sup>。

実際の卵巣機能の検討においては、卵巣機能は個人差が大きいことをふまえると、片側子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者の左右の卵巣を比較する方法が有用である。排卵誘発を行わない自然周期における検討では、左右の卵巣の排卵率を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣からの排卵率は左右の卵巣が正常である場合に等しい確率で排卵が起こると仮定したときの50%に比し、有意に低下していた<sup>15)</sup>。体外受精時の排卵誘発周期における検討では、左右の卵巣の排卵誘発剤への反応性を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣の反応性は健側に比し低下する、すなわち主席卵胞数あるいは採卵数が減少するという報告<sup>16)</sup>と変わらないとする報告<sup>17)18)</sup>がある。嚢胞径により卵巣機能に与える影響が異なる可能性もあり、今後の検討を要する。以上は子宮内膜症性卵巣嚢胞が卵巣機能に与える量的影響(原始卵胞の数に対する影響)の検討になるが、質的影響(卵子の質に対する影響)についての報告は限られている。卵子の質を低下させるという報告としては、子宮内膜症患者から得られた胚は発生速度が遅いとするもの<sup>19)</sup>や、卵子提供周期において、中等度～重症子宮内膜症患者に非子宮内膜症患者由来の胚を移植した際には良好な妊娠率であるのに比し、非子宮内膜症患者に子宮内膜症患者由来の胚を移植した際には妊娠率が低下するという報告<sup>20)</sup>などがある。一方で、子宮内膜症性卵巣嚢胞の存在は卵子の質に影響しないという報告もあり、平均径25mm大の小さな子宮内膜症性卵巣嚢胞を対象とした検討によれば、左右の卵巣由来の卵子の質を受精率、分割率、良好胚率で比較した場合に差は認めなかった<sup>21)</sup>。子宮内膜症性卵巣嚢胞が卵巣機能に質的影響を与えるか否かの臨床的検討については、今後の詳細な検討が必要である。

### 2. 子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術が卵巣機能に与える影響

子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する嚢胞摘出術は、卵巣機能に量的影響を与えると考えられている。

病理学的な検討においては、腹腔鏡下に摘出した卵巣嚢胞検体に正常卵巣組織が付着していた割合を子宮内膜症性卵巣嚢胞と他の良性卵巣腫瘍とで比較した場合、前者では65%、後者では32%と、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出時には高頻度に正常卵巣組織も同時に摘出されていることが報告されている<sup>22)</sup>。また、手術時の止血操作、あるいは術後の炎症による卵巣血流の減少も報告されている<sup>23)24)</sup>。さらに、卵巣血流の減少は、卵巣そのものに対する手術を行わなくても、卵巣周囲の癒着剥離のみでも起きうるとする報告もある<sup>25)</sup>。

実際の卵巣機能の検討においては、卵巣機能の量的



指標として近年用いられている血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値を、同一患者の術前後で比較した検討が多く見られる。術後のAMH値は術前に比し有意に低下しており、嚢胞摘出術は卵巣機能に量的悪影響を及ぼすと考えられる<sup>26)</sup>。排卵誘発を行わない自然周期における左右の卵巣の排卵率の検討では、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後の卵巣からの排卵率は17%であり、同一コホートでの術前、すなわち子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣からの排卵率34%に比し有意に低下していた<sup>27)</sup>。体外受精時の排卵誘発周期における検討では、左右の卵巣の排卵誘発剤への反応性を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術既往を有する卵巣の反応性は健側に比し有意に低下していることが我々の検討を含め報告されている<sup>28-33)</sup>。この検討結果のみでは、反応性の低下が術前の卵巣嚢胞の存在そのものに起因するのか、手術に起因するのかを区別することはできない。しかし現時点では、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術が卵巣機能の量的低下を招くことはある程度のコンセンサスが得られている。質的影響に関しては、上述の卵巣嚢胞の存在そのものの影響以上に報告は極めて限られている。我々は、同一患者の子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術既往を有する卵巣由来の卵子と健側卵巣由来の卵子の質とを正常受精率、良好胚率、移植した場合の妊娠率で比較した場合、差は認めなかったことを報告しているが<sup>33)</sup>、今後のさらなる詳細な検討が待たれる。

手術を行うか否かの方針決定の際に特に注意を要するのは、両側子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する場合である。Cocciaらの両側子宮内膜症性卵巣嚢胞に対し嚢胞摘出術を施行した84例の検討によれば、術後4.8%にあたる4名が早発卵巣機能不全になったことが報告されている<sup>34)</sup>。子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術が卵巣機能低下を引き起こす可能性を考えると、反復手術もまた方針決定の際に特に注意を要する病態と言える。手術に際して術者の技量が術後の卵巣機能を左右するという報告がある<sup>35)</sup>が、術式に関し術後の卵巣機能を考えた際に何が最適なのか(嚢胞摘出術か焼灼術か?止血に際し縫合か凝固か?など)については、十分な質のエビデンスに欠けている<sup>36)</sup>。

### 子宮内膜症患者に対する妊孕性温存の試み

子宮内膜症は上述のように卵巣機能の低下等を介し妊孕性低下を引き起こす。また妊孕能改善のための有効な薬物療法はなく、手術療法は卵巣機能を損ない、重症患者に対する反復手術は卵巣機能の廃絶をもたらす懸念がある。これらをふまえ、子宮内膜症は良性疾病であるが、がん患者に対する妊孕性温存と同様の戦略を選択肢の一つとして考慮してもよいのではないかと、という考え方が出てきている<sup>37)</sup>。しかし実際の報告は極めて限られている。以下に子宮内膜症患者に対する妊孕性温存の報告を挙げる。

卵子凍結に関しては、以下の報告がある。Elizurらは25歳の未婚女性に卵子凍結を施行した例を報告している<sup>38)</sup>。症例は子宮内膜症による重度の骨盤痛を主訴としており、子宮内膜症に対し、右付属器切除術、2度の癒着剥離術の既往があった。受診時に左卵巣に病変は認めなかったが、将来の挙児希望に備え、疼痛に対する治療に進む前に排卵誘発を行い3度の採卵で21個の成熟卵子を凍結保存した。これらの卵子の妊娠予後については不明である。また、Garcia-Velascoらは、38名の子宮内膜症患者に対し卵子凍結による妊孕性温存を行い、これまで5名がすでに卵子を融解したことを報告している<sup>39)</sup>。しかし、患者の詳細、融解した症例の妊娠予後についての詳細な報告はない。

卵巣組織凍結に関しては、以下の報告がある。Donnezらは、径の大きい再発子宮内膜症性卵巣嚢胞に対し付属器切除術を施行する25歳と27歳の患者に対し、手術時に摘出する卵巣の正常皮質を切除し、組織片の一部を対側卵巣血管周囲の骨盤腔に移植したことを報告している。残りの皮質組織は凍結保存としている<sup>40)</sup>。Oktayらも手術既往のある29歳の子宮内膜症患者に対する卵巣組織凍結を行い、彼女が1年後に卵巣機能不全になった時に組織移植し排卵が回復したことを報告している<sup>41)</sup>。

子宮内膜症患者に妊孕性温存療法を適用する場合に、どのような患者が特にこの治療により恩恵を受けるのかを考慮することは重要である。表1にSomiglianaらのreview論文から改変したものを紹介する<sup>42)</sup>。本稿で考察してきた、子宮内膜症性卵巣嚢胞そのもの、あるいは子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術が卵巣機能に与える量的、質的影響が確立したものではない以上、どのような状態の子宮内膜症患者に妊孕性温存療法が適しているのか、という点については様々な議論があるものと考えられる<sup>43)</sup>。しかし、現時点で両側卵巣が機能障害のリスクに曝されている患者は、特に妊孕性温存のよい対象となると考えられる<sup>42)</sup>。また、患者年齢も考慮に入れる必要がある。若年患者のほうが術後再発リスクが高いという報告があり<sup>44)</sup>、またより良好な卵子が保存できる可能性が高いためである。一方で、子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者から採取される卵子、卵巣組織を用いた妊孕性温存療法による妊娠率などの成績のデータはこれまで全くない<sup>42) 43)</sup>。さらに子宮内膜症性卵巣嚢胞合併患者では、採卵に伴う骨盤内感染のリスクが通常より高いことが知られている<sup>45)</sup>。

以上より、子宮内膜症患者に対する妊孕性温存は選択肢として考慮してよいものと考えられるが、これまでに得られている臨床データがあまりにも少ないため、現時点では一般診療として捉えるのは無理がある<sup>42) 43)</sup>。今後の臨床データの蓄積、ならびに患者数の多い疾患であることを考えると一般診療とした場合の費用対効果も含めた議論の進展を期待したい。

表 1 子宮内膜症の病態毎の妊孕性温存の妥当性の考察

| 状態                        | 妊孕性温存<br>により採取<br>が期待でき<br>る卵子の数<br>と質 | 今後の手術<br>施行による<br>卵巣機能<br>低下 | 凍結した胚<br>が使用され<br>る可能性 | 妊孕性温存<br>の妥当性 |
|---------------------------|--|------------------------------|------------------------|---------------|
| 両側 EMoma                  | ++                                     | ↓↓                           | 高い                     | ++            |
| 片側 EMoma 摘出既往<br>+対側再発    | +                                      | ↓↓                           | 非常に高い                  | ++            |
| 両側 EMoma 摘出既往<br>+再発なし    | +                                      | 手術なし                         | 高い                     | +             |
| 両側 EMoma 摘出既往<br>+片側/両側再発 | +/-                                    | ↓↓                           | 非常に高い                  | +             |
| 片側 EMoma 摘出既往<br>+同側再発    | ++                                     | ↓                            | 高い                     | +             |
| 片側 EMoma                  | +++                                    | ↓                            | 低い                     | +             |
| EMoma を伴わない<br>深部子宮内膜症    | +++                                    | なし                           | 低い                     | +             |

EMoma: 子宮内膜症性卵巣嚢胞

(文献 42 より改変)

## 引用文献

- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med, 362: 2389-98, 2010.
- Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am J Obstet Gynecol, 188: 606-10, 2003.
- de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Lancet, 376: 730-8, 2010.
- 日本産科婦人科学会 編：子宮内膜症取扱い規約，第2部治療編・診療編，53-64，金原出版，2010.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 18: 177-200, 2004.
- Tomassetti C1, Geysenbergh B, Meuleman C et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. Hum Reprod, 28: 1280-8, 2013.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril, 89: 1064-8, 2008.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ et al. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 3, CD000155, 2007.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod, 29: 400-12, 2014.
- Koga K, Takemura Y, Osuga Y et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. Human Reprod, 21: 2171-4, 2006.
- Maneschi F, Marasá L, Incandela S et al. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. Am J Obstet Gynecol, 169: 388-93, 1993.
- Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. Fertil Steril, 96: 685-91, 2011.
- Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril, 101: 1031-7, 2014.
- Matsuzaki S and Schubert B. Oxidative stress status in

normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. Fertil Steril, 93: 2431-2, 2010.

- Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P et al. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod, 24: 2183-6, 2009.
- Somigliana E, Infantino M, Benedetti F et al. The presence of ovarian endometrioma is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. Fertil Steril, 86: 192-6, 2006.
- Almog B, Shehata F, Sheizaf B et al. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. Fertil Steril, 95: 525-7, 2011.
- Esinler I, Bozdogan G, Arikan I et al. Endometrioma < 3cm indiameter per se does not affect ovarian reserve in intracytoplasmic sperm injection cycles. Gynecol Obstet Invest, 74: 261-4, 2012.
- Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A et al. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. Hum Reprod, 10: 91-7, 1995.
- Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. Hum Reprod Update, 8:95-103, 2002.
- Filippi F et al. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. Fertil Steril, 101: 988-93, 2014.
- Alborzi S, Foroughinia L, Kumar PV et al. A comparison of histopathologic findings of ovarian tissue inadvertently excised with endometrioma and other kinds of benign ovarian cyst in patients undergoing laparoscopy versus laparotomy. Fertil Steril, 92: 2004-7, 2009.
- Wu MH, Tsai SJ, Pan HA et al. Three-dimensional power Doppler imaging of ovarian stromal blood flow in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. Ultrasound Obstet Gynecol, 21:480-5, 2003.
- Li CZ, Liu B, Wen ZQ et al. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. Fertil Steril, 92: 1428-35, 2009.
- Hirokawa W, Iwase A, Goto M et al. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. Hum Reprod, 26(4) : 904-10, 2011.
- Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 97: 3146-54, 2012.
- Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparocystec cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. J Assist Reprod Genet, 25: 239-44, 2008.
- Ho HY, Lee RK, Hwu YM et al. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. J Assist Reprod Genet, 19: 507-11, 2002.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. Hum Reprod, 18: 2450-3, 2003.
- Ragni G, Somigliana E, Benedetti F et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative

- injury. *Am J Obstet Gynecol*, 193:1908-14, 2005.
- 31) Duru NK, Dede M, Acikel CH et al. Outcome of in vitro fertilization and ovarian response after endometrioma stripping at laparoscopy and laparotomy. *J Reprod Med*, 52: 805-9, 2007.
- 32) Almog B, Sheizaf B, Shalom-Paz E et al. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 94: 2340-2, 2010.
- 33) Harada M, Takahashi N, Hirata T et al. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*, 32: 685-9, 2015.
- 34) Coccia ME et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*, 26: 3000-7, 2011.
- 35) Muzii L, Marana R, Angioli R et al. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*, 95:2116-9, 2011.
- 36) Jadoul P, Kitajima M, Donnez O et al. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril*, 98:556-63, 2012.
- 37) Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*, 377:1657-65, 2017.
- 38) Elizur SE, Chian RC, Holzer HE et al. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil Steril*, 91:293 e1-3, 2009.
- 39) Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*, 99:1994-9, 2013.
- 40) Donnez J, Squifflet J, Jadoul P et al. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril*, 84:1018 e1-3, 2005.
- 41) Oktay K and Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril*, 93:762-8, 2010.
- 42) Somigliana E, Viganò P, Filippi F et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod*, 30:1280-6, 2015.
- 43) Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E et al. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 33:317-323, 2016.
- 44) Brosens I, Gordts S, Benagiano G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. *Hum Reprod*, 28:2026-31, 2013.
- 45) Elizur SE, Lebovitz O, Weintraub AY et al. Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 54:162-5, 2014.

## —総説—

## BRCA遺伝子異常をもつ女性に対するがん・生殖医療の情報提供

Oncofertility management in women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations

川井 清考<sup>1) 2)</sup>、石川 智則<sup>3)</sup>、田嶋 敦<sup>4)</sup>、松浦 拓人<sup>4)</sup>、寺岡 晃<sup>5)</sup>、主原 翠<sup>2)</sup>Kiyotaka Kawai<sup>1) 2)</sup>, Tomonori Ishikawa<sup>3)</sup>, Atsushi Tajima<sup>4)</sup>, Takuto Matsuura<sup>4)</sup>, Ko Teraoka<sup>5)</sup>, Midori Shuhara<sup>2)</sup>

1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生殖機能協同学

1) Department of Comprehensive Reproductive Medicine, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

2) 亀田総合病院生殖医療科

2) Department of Reproductive Medicine, Kameda Medical Center

3) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科茨城県小児・周産期地域医療学

3) Department of Pediatrics, Perinatal and Maternal Medicine (Ibaraki), Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

4) 亀田総合病院産婦人科

4) Department of Obstetrics and Gynecology, Kameda Medical Center

5) 亀田総合病院乳腺科

5) Department of Breast Surgery, Kameda Medical Center

抄録: 妊孕性や妊娠に伴う問題は若年乳癌女性にとって関心がある内容である。BRCA1または2 (BRCA1/2) 遺伝子の生殖細胞系列での病的変異を持つ乳癌患者に対しての、がん・生殖医療のカウンセリング内容は複雑であり細心の注意を要する。一般的な乳癌患者に対する安全性や適応、また診断後の妊娠についてなどは多くの報告があるが、BRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ女性に対しての報告は限られている。BRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ若年乳癌患者に対しては(1)病的変異自体が卵巣予備能を減少させる可能性(2)妊孕性温存治療の安全性や有効性(3)病的変異は常染色体優性遺伝形式であり、児に1/2の確率で病的変異が遺伝することを通常の妊孕性温存治療の説明の際に伝える必要がある。

また、癌発症前のBRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ若年女性に対しては上記に追加して(4)癌発症のリスク説明、定期的なサーベイランス、chemoprevention(5)40歳までの乳癌発症が稀ではないため、妊孕性温存治療を理解しておく必要性(6)癌のリスク低減卵巣卵管摘出術を35～40歳で最後の出産が終了後に行うことを推奨していることなどから妊娠・出産時期に関する情報提供を行う必要がある。複数の医療従事者が長期にわたり連携をとり包括的なカウンセリング、診療情報提供を必要があるためBRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ若年女性への生殖医療領域の情報提供をサポートすることを本論文の目的とした。

キーワード: 妊孕性温存、BRCA 遺伝子、乳癌、HBOC、がん・生殖

## 緒 言

乳癌の5-10%は遺伝性を有していると考えられている。特に頻度が高い遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC: hereditary breast and ovarian cancer)はBRCA1/2の病的遺伝子変異をもつ女性における乳癌、卵巣がんの症候群である。van der Kolkらの報告ではBRCA1もしくはBRCA2の病的遺伝子変異を持つ女性の乳癌の平均発症年齢はそれぞれ43歳と47歳であった<sup>1)</sup>。また、Kuchenbaeckerらは31-40歳の間に乳癌が発症する累積リスクはBRCA1、BRCA2でそれぞれ24%(95%CI:21-29%)、13%(95%CI:9-19%)であり、卵巣癌が発症する累積リスクはそれぞれ2%、

0%であることを報告した<sup>2)</sup>。上記のことからも乳癌は生殖年齢中に発症するのに対し、卵巣癌は40-45歳前に発症することは稀であることがわかる。

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)はBRCA1/2の病的遺伝子変異が疑われる患者に対して癌リスク評価と遺伝カウンセリングを行うことを強く推奨している。また患者のカウンセリングには、認定遺伝カウンセラー、臨床遺伝専門医、腫瘍専門医、外科医、腫瘍専門看護師など複数の医療専門職が早期に関与を行い、生殖に関する情報提供、発癌リスク、乳癌と卵巣癌のリスク低減方法など関連する医学的問題について包括的な話し合いを含めるべきとされている。

受付日: 2018年1月10日/受理日: 2018年1月19日

著者連絡先: 川井 清考

亀田総合病院: 〒296-8602 千葉県鴨川市東町929

電話: 04-7099-2211(代表) E-mail: kawai.kiyotaka@kameda.jp



一方、本邦では遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き2017年版が発刊され、また小児、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、乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き2017年版<sup>3-5)</sup>ではそれぞれ「遺伝性腫瘍患者に対して、どのような妊孕性に関する情報を提供すべきか?」、「BRCA変異陽性乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか?」がクリニカルクエスチョン (Clinical Question; CQ) に加えられた。日本でも乳癌患者にBRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ女性が少なくないことが明らかになっており<sup>6)</sup>早急に医療体制の整備の必要があるが、現状ではBRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ乳癌患者や癌発症前の女性に対して、複数専門領域の医療従事者が連携をとり、包括的なカウンセリング・診療情報提供を行う医療体制は不十分である。

今回我々はBRCA1/2遺伝子の病的変異を持つ女性や乳癌患者に対し生殖医療分野を中心に影響が考えられる因子の包括的な概要を提供することを目的とした。

## 方 法

PubMed、医中誌にて、“BRCA”、および、“fertility

treatment”または“assisted reproductive technology”のキーワードを用いて検索を行った。また、各文献のrelated articlesとハンドサーチによる文献を参考にした。

## 結 果

### 1. BRCA 遺伝子の病的変異が卵巣予備能を減少、また卵巣刺激への反応性を低下させる可能性があること

BRCA1/2 遺伝子は、ATM (ataxia telangiectasia mutated) -mediated DNA double-strand breaks repairファミリー遺伝子のメンバーである。BRCA1は生殖細胞や胚盤胞に強く発現しており、配偶子形成や胚発生に重要な役割を果たすことが示唆される。DNA二重鎖切断修復機構やテロメア長の維持に重要な役割を果たすため、これらの遺伝子の生殖系列突然変異は、卵母細胞のアポトーシスを加速させる可能性がある。Titusらは、BRCA1欠損マウスの原始卵胞数と産仔数が野生型と比較すると減少していること、また卵母細胞特異的にBRCA1を阻害するとDNA二本鎖切断が増加し、卵子の生存期間が短縮することを実証した<sup>7)</sup>。

ヒトにおいてBRCA1/2遺伝子の病的変異と卵巣予備能との関係を調査する報告は数多くされている(表1)。

表1 BRCA 遺伝子の女性の卵巣予備能の報告 (Peccatori らの報告より引用)<sup>8)</sup>

| 報告                        | n    | 比較群   | n    | コントロール群                  | 主要なアウトカム                      | 結論   | 有意差        |
|---------------------------|------|---|------|--------------------------|-------------------------------|--|------------|
| Oktay ら (2010)            | 8    | BRCA1 キャリアの乳癌                                 | 33   | BRCA ノンキャリアの乳癌           | 調整卵巣刺激後の回収卵数                  | 7.4 vs 12.4  | P = 0.02   |
| Finch ら (2013)            | 902  | BRCA1 キャリア (n = 561)<br>BRCA2 キャリア (n = 341)  | 908  | BRCA ノンキャリア              | 平均閉経年齢                        | 平均閉経年齢 (BRCA1, RCA2, controls) : 48.8, 49.2, 50.3 歳      | P = 0.001  |
|                           |      |   |      |                          | 不妊症                           | 不妊症 (BRCA vs controls) : 12.5% vs 13.7                   | NS         |
|                           |      |   |      |                          | 平均出産回数                        | 平均出産回数 (BRCA vs controls) : 1.67 vs 1.53                 | NS         |
| Lin ら (2013)              | 382  | BRCA1/2 キャリア                                  | 765  | BRCA ノンキャリア              | 閉経の平均年齢                       | 50 vs 53   | P < 0.001  |
| Titus ら (2013)            | 24   | BRCA1/2 キャリアの乳癌                               | 60   | BRCA ノンキャリアの乳癌           | AMH (mean ± SD ng/mL)         | 1.22 ± 0.92 vs 2.23 ± 1.56                               | P < 0.0001 |
| Wang ら (2014)             | 62   | BRCA1 キャリアの健常人                                | 54   | BRCA ノンキャリアの健常人          | AMH (mean 95%CI, ng/mL)       | 0.5 (0.3-0.8) vs. 1.0 (0.8-1.4)                          | P < 0.05   |
| Giordano ら (2016)         | 33   | BRCA1 キャリアの健常人 (> 35 歳)                       | 23   | BRCA ノンキャリアの健常人 (> 35 歳) | AMH (median, ng/mL)           | 1.3 vs 1.8   | P < 0.05   |
| Pal ら (2010)              | 2254 | BRCA1 キャリア (n = 1645)<br>BRCA2 キャリア (n = 605) | 764  | BRCA ノンキャリア              | 平均出産回数                        | 平均出産回数 (BRCA1, BRCA2, controls) : 1.9 vs 1.9 vs 1.9      | NS         |
|                           |      |   |      |                          | 初産時の平均年齢                      | 初産時の平均年齢 (BRCA1, BRCA2, controls) : 25.0 vs 25.9 vs 25.5 |            |
|                           |      |   |      |                          | 不妊症                           | 不妊症 (BRCA1, BRCA2, controls) : 14.4 vs 13.0 vs 14.1      |            |
| Collins ら (2014)          | 819  | BRCA1 キャリア (n = 445)<br>BRCA2 キャリア (n = 374)  | 1021 | BRCA1 ノンキャリア (n = 559)   | 平均閉経年齢                        | 平均閉経年齢 (BRCA vs controls) : 51 vs 51 歳                   | NS         |
|                           |      |   |      | BRCA2 ノンキャリア (n = 374)   | 不妊症                           | 不妊症 (BRCA1, BRCA2, controls) : 5%, 4%, 6%                |            |
| Michaelson-Cohen ら (2014) | 41   | BRCA1/2 キャリアの健常人                              | 324  | BRCA ノンキャリアの健常人          | AMH (mean ± SD, ng/mL)        | 2.71 ± 0.59 vs 2.02 ± 0.12                               | NS         |
| Shapira ら (2015b)         | 62   | BRCA1/2 キャリアの健常人                              | 62   | BRCA ノンキャリア              | 調整卵巣刺激後の回収卵数                  | 13.75 ± 7.6 vs 14.75 ± 8.8                               | NS         |
| Van Tilborg ら (2016)      | 124  | BRCA1/2 キャリアの健常人                              | 131  | BRCA ノンキャリアの健常人          | AMH (median and range, ng/mL) | 1.9 (0.1-19.0) vs 1.8 (0.1-10.0)                         | NS         |

*BRCA1/2* 遺伝子変異の有無と卵巣予備能の低下、あるいは卵巣調節刺激に対する反応性の低下との関連については現時点では結論が出ていない。乳癌を発症していない *BRCA1/2* 遺伝子変異のキャリアであっても AMH が低下している報告もあり、卵巣予備能について留意する必要がある。

妊孕性と *BRCA* 遺伝子病的変異群の関係を調査した疫学研究は2報ある。Palらは同じ家系からの2,254名の *BRCA* 遺伝子変異群と764名の *BRCA* 遺伝子変異がない群とのマッチド・コントロール研究を行い、出産回数や妊孕性に差はないと報告<sup>9)</sup>しており、またSmithらも同様に、*BRCA* キャリア群ではノンキャリア群に比べ1.2倍出産回数が多いことを示しており、妊孕性低下がないことを報告している<sup>10)</sup>。卵巣予備能の低下の可能性があるので疫学研究では出産数や妊孕性低下が起こっていないのは自然妊娠においては40歳以降の妊娠率は元々低下していることより有意差として現れていない可能性が高い。しかし卵巣予備能が低下した場合は調節卵巣刺激周期あたりの回収卵数が低下することより累積妊娠率の低下につながる可能性も否定できない。今後生殖補助医療も含めた検討が必要である。

## II. *BRCA* 遺伝子の病的変異を持つ女性の妊娠・不妊治療の安全性

妊娠・出産は、一般的に術後乳癌患者の再発予後を悪化させないことが示されているが、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つ患者における妊娠の予後の影響を具体的に調査した研究は我々が調べた限りでは1報のみであった。Valentiniらは *BRCA1/2* 遺伝子変異陽性乳がんと診断された128名(妊娠中の乳がんの診断75名、乳癌診断後の妊娠53名)の妊娠例と269名の非妊娠対照例を対象と他施設コホート研究を行った。妊娠群と非妊娠群との間に乳癌特異的死亡率の差は認められなかった(adjusted HR, 0.76; 95% CI, 0.31-1.91;  $p = 0.56$ )。また乳がん診断後の妊娠のサブグループ解析でも差は認められなかった(adjusted HR, 0.73; 95% CI, 0.21-2.68;  $p = 0.64$ )<sup>11)</sup>。

乳癌の治療方針は臨床病期(Stage)とサブタイプ(Subtype)によって決定される。StageおよびSubtypeに応じた治療を過不足なく行うことが予後改善には重要とされている。また乳癌と診断されてから妊娠に至るまでの期間、また妊娠可能とされる時期に関しては明らかな根拠がない。Valachisらのシステマティックレビューの研究では、乳癌の診断から少なくとも10ヶ月以上空けることで予後は悪化しない<sup>12)</sup>とされているが、乳癌治療寛解後3-5年は妊娠を遅らせることが一般的である。またホルモンレセプター陽性乳癌患者の場合、5-10年のホルモン療法が必要となるが、女性の年齢が上がると妊娠率が低下することにより妊娠許可の時期の判断は難しい。現在、乳癌患者の

妊娠のために5-10年の内分泌療法を一時的に中断し妊娠許可をだすことの再発リスクや安全性を調査するための国際的な前向きコホート研究が現在行われている(Positive study, NCT02308085)。

一方、*BRCA1/2* 遺伝子病的変異群の女性に対する生殖補助医療(ART)のがんリスクへの影響について調べた報告は限られている。乳癌リスクに関してはKotsopoulosらが *BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つ女性4,994人(乳癌患者2,577人、未発症者2,417人)を対象に病的遺伝子変異の種類、年齢、居住国、妊娠歴を用いた多施設マッチド・ケースコントロール研究を1,380ペアで調査し、4%がARTを経験していたが、ARTの有無による乳癌罹患率に有意差は認められなかったと報告している(オッズ比1.21, 95% CI 0.81-1.82)<sup>13)</sup>。また、卵巣がんリスクに関しては、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つユダヤ系イスラエル人1,073人(不妊治療の経験あり164人、経験なし909人)にて不妊治療(クロミフェン療法、ゴナドトロピン療法、人工授精、体外受精)による浸潤性上皮性卵巣がんのリスクを後ろ向きコホート研究で行なったが増加はみられなかった(年齢調整オッズ比0.63, 95% CI 0.38-1.05)とPerriらが報告している<sup>14)</sup>。それに続きGronwaldらも20ヶ国72施設共同の941ペアのマッチド・ケースコントロール研究において、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つ女性における不妊治療(クロミフェン療法、ゴナドトロピン療法、人工授精、体外受精)は卵巣がんリスクを増加させないと結論づけている(オッズ比0.66, 95% CI 0.18-2.33)<sup>15)</sup>。

以上のことから、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つ女性において、がんリスクを考慮してARTを控える必要はないと考える。しかし症例数は限られているため、今後大規模前向きコホート研究が行われることを期待される。

## III. *BRCA* 遺伝子の病的変異を持つ乳癌女性の妊孕性温存について

乳癌と診断された生殖年齢(特に40歳以下)の女性には妊孕性温存治療の説明を行う必要がある。乳癌患者にとって標準的な妊孕性温存治療法は胚・卵子凍結である。妊孕性温存治療による術後化学療法の開始時期と予後の関係は後方視的研究、前方視的研究が調査されており、12週以内に限り開始遅延を容認されるとされている<sup>5)</sup>。しかし、術前化学療法の開始遅延に関する予後の検討は行われておらず、術前化学療法を行う群は、術後化学療法を行う群と比べStageやSubtypeから再発リスクが高いことが多く開始遅延は容認されないとされている<sup>5)</sup>。

高齢や卵巣予備能の低下している女性は、1回の採卵あたりの回収卵数が減少しており、手術や術後化学療法の施行前の限られた期間では十分な累積生産率を確保できる回収卵子数を得ることが困難な場合が多い。月経周期のいつからでも卵巣刺激を開始するランダムスタート法<sup>16)</sup>

や同一月経周期の二回採卵を行うことができる DuoStim 法<sup>17)</sup>は時間的制約の中での採卵回数を増加することができる。また医学的適応の妊孕性温存治療とは異なってくるが、Cobo らは 35 歳未満であれば 15 個以上未受精卵を凍結保存しておくことで累積生産率は 85% に達すると報告している<sup>18)</sup>。BRCA1/2 遺伝子の病的変異を持つ癌発症前の若い年齢の間に社会的卵子凍結を行う選択肢なども今後議論していく必要があると考える。

卵巣組織凍結保存は、細胞傷害性の強い治療を受ける患者の妊孕性温存において実験的であるが有効な妊孕性温存方法である。卵巣組織凍結保存は、思春期前の女性や、胚・卵子凍結のために化学療法開始時期を遅らせることのできない女性に適応を考慮する。BRCA 遺伝子変異乳癌患者における卵巣組織凍結保存は、移植後の卵巣癌のリスクを考えると今後適応を検討する必要がある。現在、BRCA2 変異乳癌患者の卵巣組織の移植後の出産が 1 例報告されている<sup>19)</sup>。化学療法前に、片側の卵巣組織を凍結保存し、寛解後に採取した卵巣組織を残りの卵巣に移植し、妊娠・分娩に至った後に卵巣を取り除くことを行っている<sup>19)</sup>。また乳がんの診断時に妊孕性温存治療を検討する際、BRCA の遺伝学的検査が行われていない場合や結果が出ていない場合もあるため、BRCA 遺伝子変異陽性乳癌が疑われる症例では、卵巣組織凍結後の移植について悪性細胞の再移入と同様に卵巣癌のリスクについても説明すべきと考える。今後卵巣組織凍結・移植の技術が進歩し、取り出した卵巣組織から未成熟卵を回収し体外培養を行って妊孕性温存治療が可能になるかもしれないが、現状では研究段階である。

#### IV. 癌発症のリスク説明、定期的なサーベイランス、chemoprevention

BRCA1/2 遺伝子の病的変異が判明すると、女性は定期的な乳房の MRI 検査などのサーベイランス、タモキシフェンや経口避妊薬を用いた化学予防 (chemoprevention) やリスク低減手術 (RRSO: リスク低減卵管卵巣摘出術や RRM: リスク低減乳房切除術) を行うことにより乳癌・卵巣癌の早期発見、発症リスクを低減させることが可能である。特に BRCA1/2 遺伝子の病的変異を持つ女性に対して RRSO を行うと、卵巣癌・卵管癌の発症リスクが低下することは確実であり、最近の報告によると乳癌発症リスクも下がることが報告されている。結婚や育児希望などの社会的背景に配慮する必要があるが、典型的には 35 ～ 40 歳で最後の出産が終了し次第施行することが推奨されている。海外では 40 歳をすぎると自然妊娠の可能性が極めて低くなるため、それまでに出産などを行い 40 歳で RRSO を施行することが癌リスク低減目的でも育児希望を満たす上でも妥当なラインだと考えられている。本邦においては育児を希望する女性の平均年齢も高く、RRSO を推

奨する上で生殖医療専門医と連携を図り十分配慮した説明が必要であることが考えられる。

#### V. 40 歳までの乳癌発症は稀ではないため自身の卵巣機能を含め妊孕性温存治療を理解しておく必要性

若年性乳がん患者では、治療誘発性卵巣機能不全の可能性はある。治療誘発性卵巣機能不全の発現の可能性は、化学療法薬剤の種類および用量、治療時の患者の年齢およびアジュバント内分泌療法の必要性・期間に応じて変わる。卵巣機能に対する化学療法の影響として無月経と月経周期の回復を基準とすると、シクロホスファミド、アントラサイクリンおよびタキサンを含む乳癌における最も一般的なレジメンは中間リスク (40 ～ 60%) にあたる。

BRCA1/2 遺伝子の病的変異を持つ乳癌患者では、BRCA 遺伝子の病的変異が原因である卵母細胞のアポトーシスに伴う卵巣予備能が低下している可能性があるため、特に性腺毒性に敏感であるという仮説を立てることができる。BRCA 遺伝子の病的変異を持つ乳癌患者において、化学療法による治療誘発性卵巣機能不全の発症率を検討した研究は 1 報のみであった。Valentini らは、1,454 人の化学療法を受けた若年閉経前 BRCA 変異乳癌患者 1,954 人の多施設調査を行った。治療開始から 2 年以内におこった無月経の状態が 2 年以上の月経が初来しない症例を治療誘発性卵巣機能不全と定義した。治療誘発性卵巣機能不全の割合は、診断時の年齢とともに増加した (30 歳以下: 7.2%、31 ～ 44 歳: 33%、45 歳以上: 79%、 $p < 0.001$ )。興味深いことに、この副作用を発症するリスクは、BRCA1 遺伝子変異群よりも BRCA2 遺伝子変異群で有意に高かった (46.8% vs 32.7%、 $p < 0.001$ )。化学療法を受けた 1,426 人のキャリアと 100 人の非キャリアの間に治療誘発性卵巣機能不全の年齢別確率を比較すると、有意差は認められなかった (BRCA 遺伝子変異 (+) 35.6% vs BRCA 遺伝子変異 (-) 49%、 $p = 0.18$ )<sup>20)</sup>。この論文は (i) 患者数は少数であること、(ii) 治療誘発性卵巣機能不全の診断がアンケート調査にて行われたこと、(iii) 患者が受けた化学療法のタイプと用量の詳細がわからないことなどの制約があり今後大規模な前向きコホート研究が必要と考える。

#### VI. カウンセリングのあり方

現在、本邦では妊孕性温存治療は公的保険が適用されていないこと、BRCA1/2 遺伝子の病的変異を持つ癌発症前の女性に関しては医学的適応の妊孕性温存の適応を満たさないこと、日本産科婦人科学会の見解として、HBOC での着床前診断、出生前診断の対象となっていないことなどから、日本独自の状況提供の内容を作成すべきである。



癌や癌治療により将来の妊孕性に影響を与える若年癌患者に対して情報提供、患者教育、意思決定を支援する体制は近年整備されてきた。しかし、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異の保持が疑われる癌発症前の女性(特に結婚・挙児をすぐに検討していない女性)に関しては、がん発症のリスク管理や軽減管理、妊娠・出産を含めて長期にわたる複合的なフォローアップが必要であるため、妊孕性温存治療についての情報提供をどこまで行うかは未だ定まっていない*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異の有無で子供を有する決定に影響を与えないと報告や、がん・生殖医療に直面した女性は、養子縁組や卵子提供などの血の繋がらない子供を持つより、自分の血の繋がった子供を持つことを好むと報告<sup>21-22)</sup>があることから、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異をもつ女性に対して生殖に関する情報提供をすることは必要と考える。

乳癌を発症している患者に対しては限られた時間の中での医学的適応における妊孕性温存治療を中心とした説明は日本では生殖医療に従事する医師や日本がん・生殖医療学会と生殖心理学会が認定しているがん・生殖専門心理士がカウンセリングを行い、HBOCの疑われる患者に対して別途NCCNが推奨するように臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが遺伝子検査や遺伝性腫瘍の概要、常染色体優性遺伝形式を取るため児に1/2の確率で遺伝子の病的遺伝子変異が遺伝することなどについてカウンセリングを行うことが通常である。よって、認定遺伝カウンセラー、臨床遺伝専門医、腫瘍専門医、外科医、腫瘍専門看護師、生殖医療専門医、がん・生殖専門心理士などが連携を行いながら、発癌リスク、乳癌と卵巣癌からのリスク低減方法、更年期障害の管理とホルモン補充療法、および関連する医学的問題、生殖に関する治療(出生前診断、着床前診断、ARTの選択肢)について包括的なカウンセリング、診療情報提供を行うべきである。

Goetschらは、妊孕性温存治療と着床前診断を希望する*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異を持つ患者のケアにおける認定遺伝カウンセラーの関与に関して、米国生殖医療協会(ASRM)のアフィリエイトグループであるReproductive Endocrinology & Infertility (SREI)の生殖内分泌医に現状に対しアンケート調査を行った。生殖内分泌医の多くは、妊孕性温存治療を考慮したHBOC患者に対して遺伝カウンセリングを推奨(82%)し、児への遺伝を調べる着床前診断に関するもののカウンセリングを行なっていること(92%)が判明した。また認定遺伝カウンセラーに相談しないと返答した生殖内分泌医は8%にとどまった<sup>23)</sup>。

また*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異の保持が疑われる患者に妊孕性温存治療前に遺伝検査を勧めるか?という問いに関して64%が勧めると返答し、遺伝検査を受けた場合検査結果が出るまで妊孕性温存治療を遅らせたことがあるか?という質問に関して26.1%(36/138)があると返答し、

Noもしくは該当なしと返答した人の中で今後同様の状況で治療を遅らせるかと質問したところ45.7%(37/81)があると返答した<sup>23)</sup>。

現在、日本では日本産科婦人科学会の見解として、HBOCでの着床前診断、出生前診断の対象となっていないことなどから上記の報告のようなカウンセリングは行われていないが、日本と海外の生殖医療分野での治療方針、カウンセリング内容の違いなども理解しておく必要がある。

## VII. 亀田総合病院でのRRSOおよび卵巣がんサーベイランスの現状

当院では2015年1月に施設内倫理委員会の承認を得て、乳腺科、産婦人科、認定遺伝カウンセラーが協働し、*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異をもつ女性のハイリスク患者の拾い上げ、遺伝カウンセリング、遺伝子検査を行える体制を整え、RRSOおよび卵巣がんサーベイランス研究を開始した。2017年12月までにRRSOを施行した患者は2017年12月までに6例であり、施行時の年齢中央値は51歳(43-66歳)であった。また、サーベイランス登録患者は31例で年齢中央値は43歳(24-64歳)であった。サーベイランスにおいては11例(35.5%)の20-30代女性患者を含んでおり生殖医療についての説明も随時行なっている。年齢女性患者にとってRRSOの代替法として重要である一方、そのエビデンス確立にむけたさらなる症例の蓄積が必要である。

サーベイランスを実施するには患者への自費診療に伴う経済的負担や外来通院に伴う時間的負担も懸念され、今後チーム医療の整備が必要である。

## 結 論

*BRCA1/2*の病的遺伝子変異をもつ女性への健康への影響は広く研究されており、一般に、がんの診断や死亡率のリスクを著しく低下させる有効な選択肢が数多く存在し、子供をもつことに対し考えることも重要な事項となっている。

*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異をもつ若年乳癌患者に対しては妊孕性温存治療(一般的な方法、リスク、費用および有効性)を説明することが推奨される。また寛解後の妊娠・出産は行なつてよいこと、児に1/2の確率で*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異が遺伝することを伝える必要がある。

がん発症前の*BRCA1/2* 遺伝子の病的変異をもつ女性に対しての卵巣予備能や妊孕性に対する報告は限られており、現時点では結論が出ていないが、卵巣予備能が低下する可能性が報告されていることを説明の上、症例ごとにAMHやAFCなどの評価を行うことは有用であると考えられる。また頻回なサーベイランス、chemopreventionやリスク低減手術を含めたlife plan(妊娠・出産時期など)を情報提供し意思決定をサポートしていく。

カウンセリングは長期的なフォローが必要であり、年齢と



ともに女性の価値観や願望が変わる可能性があることを考慮しなければいけない。腫瘍専門医、外科医、腫瘍専門看護師など癌の治療を行うチーム、生殖医療専門医、癌・生殖専門心理士など妊孕性温存治療を行うチーム、臨床遺伝医、認定遺伝カウンセラーなど遺伝学の専門知識を有するチームが連携を取り合い、早期に介入することが重要である。

現在、本邦では遺伝学的検査や妊孕性温存治療、リスク低減卵管卵巣摘出術は公的保険が適用されていないこと、BRCA1/2の病的遺伝子変異をもつが癌を発症していない女性に関しては医学的適応の妊孕性温存の適応を満たさないこと、日本産科婦人科学会の見解として、遺伝性乳癌での着床前診断、出生前診断の対象となっていないことなど本邦に適応した形での情報提供をする基準作成に期待したい。

## 謝 辞

日本がん・生殖医療学会 学会誌編集委員の理事長、先生方へ厚く御礼申し上げます。

## 引用文献

- van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al; Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(3) : 643-51.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al; Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23) : 2402-2416.
- 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業研究班 編. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) 診療の手引き2017年版. 金原出版会社. 2017.
- 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2017年版. 金原出版会社. 2017.
- 日本がん・生殖医療学会 編. 乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版. 金原出版会社. 2017.
- Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al; Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2008; 99(10) : 1967-76.
- Titus S, Li F, Stobezki R, et al; Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013; 5(172) : 172ra21
- Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, et al; Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod.* 2017; 1: 1-7
- Pal T, Keefe D, Sun P, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. *Fertil Steril* 2010;93(6) : 1805-8.
- Smith KR, Hanson HA, Mineau GP, et al; Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility. *Proc Biol Sci* 2012;279(1732) : 1389-95.
- Valentini A, Lubinski J, Byrski T, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142(1) : 177-85.
- Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al; Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(12) : 786-93.
- Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, et al; Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(10) : 1111-9
- Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S et al; Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril.* 2015; 103(5) : 1305-12.
- Gronwald J, Glass K, Rosen B, et al; Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril.* 2016; 105(3) : 781-785.
- Cakmak H, Katz A, Cedars MI, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6) : 1673-80.
- Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril.* 2016; 105(6) : 1488-1495.
- Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al; Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 755-764.
- Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, et al; 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34 (3) : 325-36.
- Valentini A, Finch A, Lubinski J, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2013;31(31) : 3914-9.
- Dekeuwer C, Bateman S. Much more than a gene: hereditary breast and ovarian cancer, reproductive choices and family life. *Medicine, Health Care and Philosophy.* 2013; 16(2) : 231-244.
- Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatric Blood & Cancer.* 2009; 53(2) : 281-284.
- Goetsch AL, Wicklund C, Clayman ML, et al; Reproductive Endocrinologists' Utilization of Genetic Counselors for Oncofertility and Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Treatment of BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Genet Couns.* 2016; 25(3) : 561-71.

ーレビューー

# 卵巣組織凍結・移植の現状と未来

Ovarian tissue cryopreservation and auto-transplantation in present and future

太田 邦明<sup>1) 2)</sup>、高橋 俊文<sup>1) 2)</sup>、水沼 英樹<sup>2)</sup>

Kuniaki Ota<sup>1) 2)</sup>, Toshifumi Takahashi<sup>1) 2)</sup>, Hideki Mizunuma<sup>2)</sup>

1) 福島県立医科大学産婦人科学講座

1) Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fukushima Medical University

2) 福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター

2) Fukushima Medical Center for Children and Women, School of Medicine, Fukushima Medical University

## はじめに

がん治療技術の進歩により、がんサバイバーの人生の中に“子孫を残す”という選択肢の存在が医療者側にも、患者側にも浸透している。思春期・若年成人(Adolescent and Young Adult: AYA)に対するがん治療では、子宮・卵巣・精巣など生殖臓器の外科手術や化学療法や放射線治療による卵巣や精巣の機能不全のために将来の妊孕性が廃絶・低下する可能性があり、がん治療後においても長期にわたってQOLの低下に悩むことがある。男性においては古くから悪性腫瘍の治療などによって造精機能の低下をきたす可能性のある場合には精子を凍結保存している。一方、女性においては2004年にベルギーのDonnezらは妊孕能温存目的に、ホジキン病の患者の卵巣を化学療法前に摘出・凍結を行い、治療終了後に再移植、自然妊娠を成立させた<sup>1)</sup>。2006年にASCO(American Society of Clinical oncology: 米国臨床腫瘍学会)から提唱された妊孕能保存のアルゴリズム<sup>2)</sup>によると、卵巣組織凍結は未だ確立されていない技術と位置づけられている。しかし、原疾患の治療に排卵誘発を行う時間的余裕がない場合や、排卵誘発に反応しない場合、若年者などでは卵巣組織凍結を選択せざるを得ない場合もあり、また、これまでに世界中で卵巣組織凍結・自家移植から130人以上の児が誕生しているという実績からも、妊孕能温存の一選択肢として、患者に情報提供すべき技術であると考えられる。さらには、日本でも限られた施設において卵巣組織凍結・移植が始まっていることを踏まえると正しい知識を持つことが重要である。本稿では卵巣組織凍結・移植の現状に関して述べたいと思う。

## 卵巣予備能と卵巣組織凍結

「卵巣予備能」は、基本的には加齢とともに漸減する原始

卵胞の数を反映する。卵子の数は胎生20週頃に6,000,000～7,000,000のピークを迎えた後、減少を続け、出生時には約2,000,000、初経を迎える思春期には200,000から300,000となる。ようやく周期的な排卵を始めるものの、大多数の卵胞はアポトーシスにより閉鎖し、閉鎖を迎える50～51歳に残っている卵胞数は約1,000に過ぎない。卵巣予備能を表す指標は数多く、特にAMHが優れているとされている<sup>3) 4)</sup>。しかし、AMHは一次卵胞から前胞状卵胞までの排卵に向けて発育途上の卵胞から分泌されるため、いわゆる眠っている状態の原始卵胞を反映しているわけではない。卵巣に対する抗がん剤による障害は卵巣内に存在する原始卵胞に対する障害であり、発症頻度は20～100%と報告されている<sup>5)</sup>。以上のことから、がん治療前の卵巣予備能の把握は難しく、障害程度も個人差が大きいために、適切なインフォームドコンセント後に卵巣組織凍結をすることは必要な医療技術であると考えられる。

## 卵巣組織凍結・移植について

女性の妊孕能温存方法としては、胚凍結、卵子凍結、卵巣組織凍結がある。これまで一般ARTを通じて胚凍結方法は開発され、緩慢凍結法から現在は、超急速凍結法により非常に良好な妊娠成績が得られているが、未婚女性には適応できない。さらに卵子凍結は未婚女性にも応用可能であるが、思春期前の女兒には用いることができない。そのため小児期・思春期のがん患者であり、原疾患の治療を遅らせることができない症例には卵巣組織凍結が妊孕能温存の唯一の方法である<sup>6)～10)</sup>。一方で、卵巣組織凍結は卵巣摘出と卵巣移植の際に手術が必要となり、採卵のみ必要な胚・卵子凍結に比べて侵襲度が高い。しかし、未婚女性や思春期前の女兒にも適応可能であり、卵巣刺激を用いて十分な数の成熟卵子を採卵する場合に比べ、エストロゲンの上昇によるリスクを回避し、

受付日: 2018年1月18日/受理日: 2018年1月24日

著者連絡先: 太田 邦明

福島県立医科大学医学部 ふくしま子ども女性医療支援センター 産科婦人科学講座: 〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

電話: 024-547-1385 E-mail: ota@fmu.ac.jp

短期間で完了することができる。しかし、この技術は未だに確立された技術ではないため実験的であり、2013年のASCOのガイドラインでは卵巣凍結は小児にこそ適応が認められるとしている<sup>11)</sup>。そのため卵巣組織凍結を臨床的に広めるためには厳格な基準が必要となる<sup>12)</sup>。

抗がん剤による生殖毒性は年代ごとに異なるのが特徴的であり、卵巣予備能低下は10歳未満が、10%以下であるのに対して、10歳を超えると30%程度になる<sup>13)</sup>。しかし、生殖毒性が顕著に出る症例と出ない症例を予測するマーカーが存在しない。現在では、卵巣組織凍結は明確な基準はないものの、諸家の報告からは①35歳未満の症例、②5年間再発の可能性が低い症例、③治療により50%以上の可能性で早発卵巣不全が予測される症例が適応範囲内と考えることが出来る<sup>6) 10) 15)</sup>。さらに卵巣採取の方法のエビデンスも確立されつつあり、腹腔鏡下手術などで卵巣片側摘出ないし卵巣全摘出する方法があるが、卵巣片側摘出では年齢を問わず内分泌環境(視床下部-卵巣)に変化はないが<sup>16)</sup>、卵巣全摘出では閉経が1~2年早まるとされているので、現在では片側摘出が選択されている<sup>17) 18)</sup>。また卵巣組織凍結は原疾患の治療後に解凍し、原則的に腹腔鏡下に卵巣組織移植を行うこととなる。移植部位としては、基本的には卵巣のあるべき環境を考え、自然妊娠を可能にするためにも、腹腔内に卵巣が一部でも温存されている場合には卵巣髄質に縫合・移植し、卵巣が温存されていない場合には卵管采近傍の広間膜後葉に縫合・移植する手法が現時点では一般化されている<sup>1)</sup>。移植された卵巣組織は4~5年かけて

徐々に機能を獲得し、7年程度するとほぼ移植前と同機能を有する卵巣組織として回復するとされている<sup>19)</sup>。2004年、Donnezらにより卵巣組織凍結・移植で初めて生児を得た報告から、およそ15年経過しているが、妊娠率は29-41%、生児獲得率は23-36%で、現在までに130人以上の生児が誕生している<sup>13)</sup>(図1)。一方、卵巣組織凍結のデメリットとして、凍結保存した卵巣組織に微小残存病変(minimal residual disease; MRD)が残存した場合に、卵巣組織を移植することによって、がん細胞も共に移植することによって腫瘍が再発する可能性がある。現時点ではMRDの有無を評価する有効な手段は確立されていないが、凍結された卵巣組織にMRDが存在するリスクは原疾患によって異なり、白血病の様な血液がんが高リスクであることが指摘されている<sup>19)</sup>。そのため、白血病では卵巣転移の可能性が高く、卵巣組織移植は推奨されない傾向にある。一方で、白血病患者においては初回の寛解を得られた後、骨髄移植前に卵巣組織凍結保存を行うことで、再移植後のがん細胞の再移植を回避できるという考え方もある<sup>20)</sup>。最近の研究では、卵巣組織移植の際におこるがん細胞の再移入を避ける目的に、移植用に人工的にフィブリン成分で作成した卵巣(transplantable artificial ovary)に原始卵胞や二次卵胞などの未熟な卵胞を移植し、卵胞を培養する試みがなされている<sup>21)~24)</sup>。また実際に生児は得られていないものの、卵巣組織から単離された胞状卵胞と顆粒膜細胞による体外共培養系を確立し、成熟卵子の獲得に成功した報告もある<sup>21) 25)</sup>。このように、今後の医療技術の革新

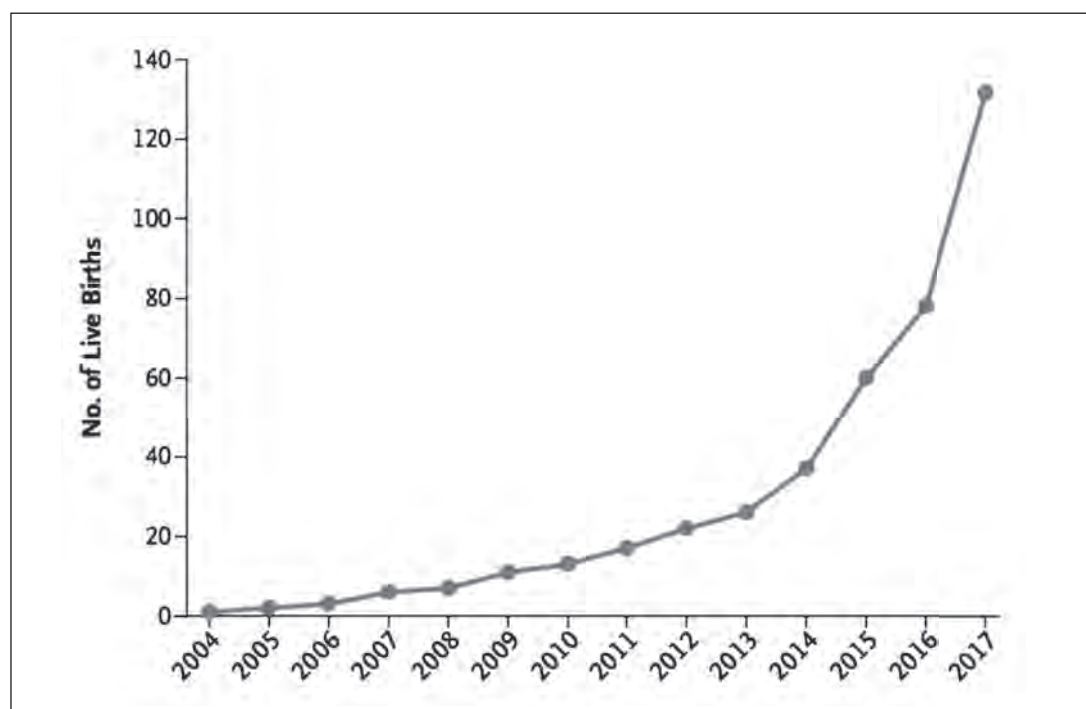


図1 文献13より引用



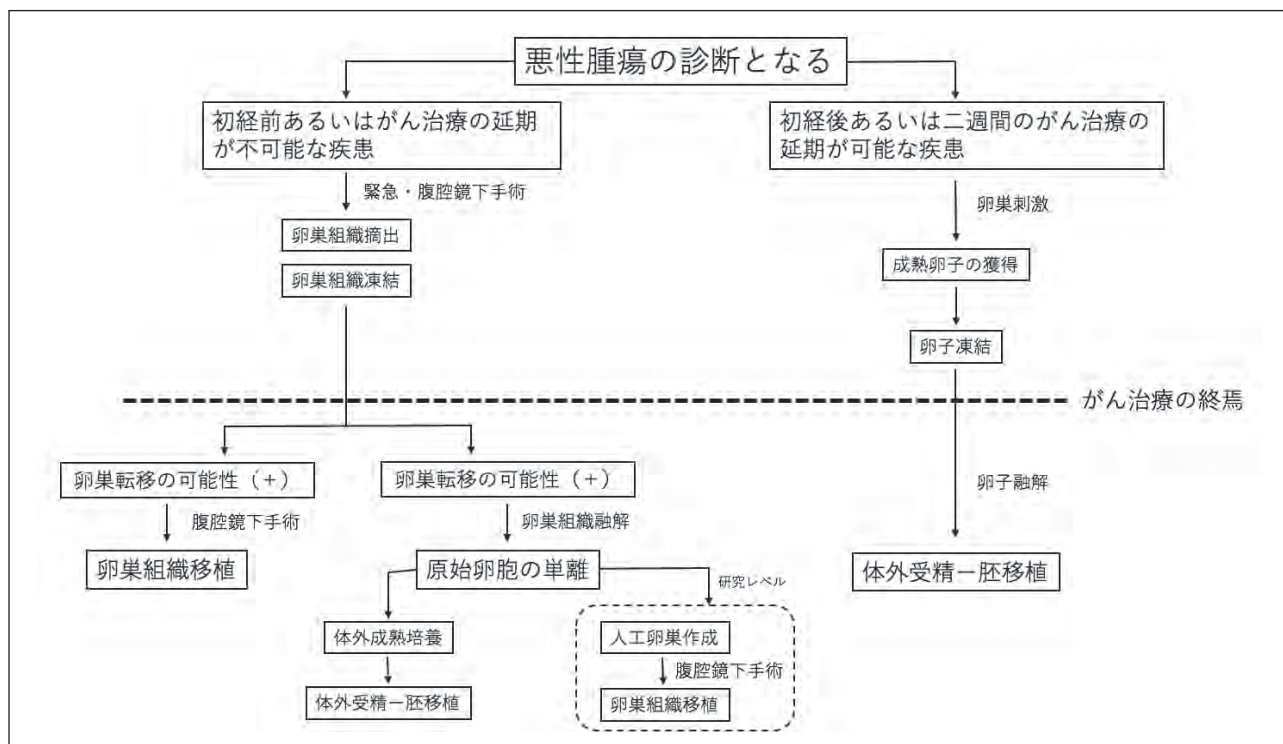


図 2

により、卵巣内にMRD がハイリスクに存在するとされている疾患においても、卵巣組織凍結が有効な手段のひとつとなることが期待されている(図2)。

### おわりに

日本産科婦人科学会では、卵巣組織凍結が施行可能な施設が32施設登録されている(2017年12月現在(日本産科婦人科学会ホームページより))<sup>26)</sup>。諸外国においては、症例数が蓄積されつつあり、北欧では既に1,588例(デンマーク822例、ノルウェー164例、スウェーデン457例、フィンランド145例)の卵巣組織凍結をおこなっており<sup>27)</sup>、ドイツでは年間400例以上の卵巣組織凍結がおこなわれ、これまでに2,500例以上の症例数を有すると報告されている<sup>28)</sup>。なお、日本がん・生殖医療学会の調査では、本邦においても既に約200症例の卵巣組織凍結が実施されていることが判明している。

ASCOの勧告である様に卵巣組織凍結・移植は未だに実験的臨床の域を脱していない。しかしその技術の進歩は目覚ましいものがあり、その安全性と有効性に対する本邦独自のエビデンス構築が今後期待される。

### 引用文献

- 1) Donnez J, Dolmans M M, Demylle D, Jadoul P, et al: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. The Lancet; 2004; 364: 1405-1410.
- 2) von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. Arch Gynecol Obstet. 2011 Aug; 284(2) : 427-35
- 3) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Fertil Steril 101: 1237-1243, 2014.
- 4) 日本産科婦人科学会ホームページ [http://www.jsog.or.jp/public/shisetu\\_number/index.html](http://www.jsog.or.jp/public/shisetu_number/index.html)
- 5) Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009 Nov; 92(5) : 1586-93.
- 6) Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, et al. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Jun; 150(2) : 166-70.
- 7) Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol, 14: 1718-1729, 1996.
- 8) Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 735-49.
- 9) Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol 2005; 6: 209-18.
- 10) Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation



- in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 6-12.
- 11) Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update* 2010; 16: 617-30.
- 12) Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1129-36.
- 13) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-2510.
- 14) Donnez J, Dolmans M. Fertility Preservation in women. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26; 377(17): 1657-1665.
- 15) Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015; 104: 1097-8.
- 16) Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 6-12.
- 17) Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 519-35.
- 18) Bjelland EK, Wilkosz P, Tanbo TG, et al. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Hum Reprod* 2014; 29: 835-41.
- 19) Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, et al. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One* 2014; 9 (10): e108343.
- 20) Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1167-70.
- 21) Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril* 2013; 99: 1514-1522.
- 22) Salama M & Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34: 807-822.
- 23) Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, et al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertil Steril* 2014; 101: 1149-56.
- 24) Chiti MC, Dolmans MM, Orellana O, et al. Influence of follicle stage on artificial ovary outcome using fibrin as a matrix. *Hum Reprod* 2016; 31: 427-35.
- 25) Paulini F, Janice MV, Chiti MC et al. Survival and growth of human preantral follicles after cryopreservation of ovarian tissue, follicle isolation and short-term xenografting. *Reprod biomed online* 33: 425-432, 2016.
- 26) Rodriguez-Wallberg KA, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries – compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95: 1015-1026, 2016.
- 27) Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 31: 2031-2041, 2016
- 28) 若年がん患者に対するがん・生殖医療(妊孕性温存治療)の有効性に関する調査研究. 平成28年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業研究事業総括報告書

—原著論文—

## がん・生殖医療ネットワークの展開・広島での取り組み

Establishment of a new regional oncofertility network in Hiroshima, its necessity and characteristics

原 鐵晃、頼 英美、佐藤 景子、三浦 貴弘、植田 彩

Tetsuaki Hara, Eimi Rai, Keiko Sato, Takahiro Miura, Aya Ueda

県立広島病院生殖医療科

Department of Reproductive Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

**抄録：** 若年がん患者は、自らの生命の危機と妊孕性の喪失という危機に突然直面し、限られた時間のなかで多くの意思決定を同時に行わなければならない。妊孕性温存のネットワークを構築する最大の目的は、妊孕性温存の適応がある若年がん患者（0歳～39歳）およびその家族に必要な医療情報を提供し、がん治療医の許可のもと、その意思がある患者をできるだけ早く凍結施設に紹介して妊孕性を温存できるよう支援することであり、多職種の医療従事者（health care provider）が関与することが特徴である。広島県では男女合わせ年間約450人の若年がん患者が登録されるが、妊孕性温存の可能性のある15歳以上40歳未満の推定患者数は男女合わせ計約230名と推定される。広島県ではこれまで、一部の患者に対して県立広島病院で妊孕性温存が行われてきたが、すべての患者にくまなく情報提供し妊孕性温存を一施設で行うことは地域性を考慮しても不可能であり、県を単位とした地域医療ネットワークが必要と考えられていた。

広島県でのネットワーク作りは、2016年夏、若年がん患者の治療に関係する広島大学病院の各科教授（血液内科、腫瘍外科、小児科、産婦人科、泌尿器科、がん化学治療科、整形外科）（順不同）と県立広島病院院長および生殖医療科主任部長が発起人となり、がん・生殖医療のネットワークづくりを呼びかけたことから始まった。広島県がん診療拠点病院16施設と、6つの生殖医療施設（凍結施設）が参加を表明し、何度かの世話人会の後、2017年3月1日、広島がん・生殖医療ネットワーク（Hiroshima Onco-Fertility NETWORK; HOFNET）が全国で13番目のネットワークとして立ち上がった。HOFNETは、がん医療と生殖医療ともに可能な県立広島病院を中枢とし、がん診療16施設と凍結施設6施設を構成要素とするネットワークであり、ネットワークの型としては情報伝達型である。現在、広島県がん診療連携協議会、広島県がん対策課、NPO法人など他組織との連携を推し進めている。

**キーワード：** がん生殖医療、広島がん・生殖医療ネットワーク、若年がん、地域医療ネットワーク、AYA世代

### 緒言

地域がん・生殖医療ネットワークを構築する最大の目的は、妊孕性温存の適応がある若年がん患者（0歳～39歳）およびその家族に必要な医療情報を提供し、がん治療医の許可のもと、その意思がある患者をできるだけ早く生殖医療施設（凍結施設）に紹介して妊孕性温存を開始できるよう支援することである。かつて、がん治療により妊孕性が損なわれることが顧みられることはなく、治療後に不妊でもその現実を受け入れる他なかった。しかし、若年がん患者の生命予後が飛躍的に改善し、生殖医療における凍結技術の進歩を受け、2006年ASCO（アメリカ腫瘍学会）がすべての若年がん患者に対して妊孕性温存の選択肢を示すよう勧告を出して以来<sup>1) 2)</sup>、妊孕性温存に関する潮流は大きく変わり、2012年にはわが国でも特定非営利活

動法人日本がん・生殖医療研究会（現学会）<sup>3)</sup>が設立され、若年がん患者に対し、妊孕性温存への支援が叫ばれるようになった。しかし、近年、がん治療も生殖医療も飛躍的に高度化されており、がん治療医が生殖医療を行うことや、生殖医療医ががん治療の細かい内容に精通することは事実上不可能である。また、若年がん患者は、自らの生命の危機と妊孕性の喪失という、二つの大きな危機に突然直面し、限られた時間のなかで多くの意思決定を行わねばならない。その身体的心理的社会的ストレスは計り知れず、その支援には看護師、薬剤師、検査技師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど多職種とのチームワークが不可欠である。これらすべてを一人の医療者、一つの施設でまかなうことは困難であり、医療機関・専門領域の壁を越えた弾力的な既存のリソースの有効活用が提言され<sup>4)</sup>、大きすぎず小さすぎない適切な規模として県を単位と

受付日：2017年12月29日／受理日：2018年1月19日

著者連絡先：原 鐵晃

県立広島病院 生殖医療科：〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田1-5-54

電話：082-256-3559 E-mail：tyhara@ms5.megaegg.ne.jp

した医療連携の組織化が始められた。2013年、岐阜県で岐阜モデルとして先導的に妊孕性温存のためのネットワークが構築されたのを皮切りに<sup>5) 6)</sup>、静岡県<sup>7)</sup>、滋賀県<sup>8)</sup>などが続き、各地で地域の特徴に合わせた組織作りが始まった。広島県でも、2017年3月1日広島がん生殖医療ネットワーク(Hiroshima Onco-Fertility NETwork; HOFNET)が立ち上がった。

このたび、平成24年の広島県がん登録<sup>9)</sup>を基礎に、広島県におけるがん・生殖医療が必要な若年がん患者数を推計し、広島県のがん・生殖医療の現状を把握するとともに、広島がん生殖医療ネットワーク(HOFNET)組織化までの経緯と組織の特徴を検討したので報告する。

## 方 法

### 広島県の地理的条件と人口および医療圏の把握

広島県の人口は、総務省統計局平成27年国勢調査人口等基本集計<sup>10)</sup>によった。広島県の医療圏に関する考え方と広島県のがん診療連携拠点病院に関する情報は広島県がん対策課<sup>11) 12)</sup>より得た。広島県における体外受精・胚移植まで可能な高度生殖医療施設に関する情報は広島県子育て・少子化対策課<sup>13)</sup>より得た。

### 広島県における妊孕性温存対象患者数の推計

広島県の40歳未満の年齢別がん罹患患者数は男性176人、女322人、計498人であった(表1)<sup>9)</sup>。そのうち、0歳から15歳未満の思春期前の患者を除いた若年がん罹患患者数は男性153人、女性298人、計451人であった。この数値を基礎に、当院に妊孕性温存を目的として受診した患者のデータを参考に以下①～⑤の仮定をおき1年間の妊孕性温存の対象となる年齢別男女別最大患者数を計算し、その総計Yを広島県全体の推計値とした。

$Y = \sum [\text{年齢別患者数} \times \text{年齢別未婚率} + 0.15 \times (\text{年齢別患者数} \times \text{年齢別婚姻率})]$  …式(1)

①広島県の年齢別未婚率は全国平均と同じである

②広島県の19歳以下の未婚率は男女とも100%である。

表1 年齢階級別がん罹患患者数(平成24年)

| 区 分      | 男   | 女   | 合 計 |
|----------|-----|-----|-----|
| 0～4歳     | 14  | 14  | 28  |
| 5～9歳     | 5   | 5   | 10  |
| 10～14歳   | 4   | 5   | 9   |
| 15～19歳   | 11  | 10  | 21  |
| 20～24歳   | 11  | 24  | 35  |
| 25～29歳   | 10  | 31  | 41  |
| 30～34歳   | 40  | 68  | 108 |
| 35～39歳   | 81  | 165 | 246 |
| 合 計      | 176 | 322 | 498 |
| うち15～39歳 | 153 | 298 | 451 |

【出典】「広島県のがん登録」  
※上皮内がんを除く

③未婚若年がん患者はすべて妊孕性温存に関心がある  
④婚姻しているが実子のいない人はすべて妊孕性温存に関心があるが、実子が一人でもいる人は妊孕性温存を希望しない

⑤婚姻している人の15%には実子がいない。

全国の年齢別未婚率は総務省報告<sup>10)</sup>によった。年齢別婚姻率=100-年齢別未婚率とした。

### 広島県のがん・生殖医療の現状

広島県内の高度生殖医療登録施設に問い合わせたところ、少数の例外を除き医学的適応による妊孕性温存を継続に行っているのは県立広島病院のみであった。従って、広島県のがん・生殖医療の現状はほぼ県立広島病院の成績と一致すると考え、2008年2月から2016年12月まで、妊孕性温存を目的に県立広島病院生殖医療科を受診したがん患者128名(女性72名、男性56名)を対象とし、経年的な受診者数の推移、年齢、未婚率、婚姻していても実子がいない割合、先行化学療法もしくは手術療法を行っている割合、実際に妊孕性温存を行った症例数等を集計した。医学的適応による卵子凍結・胚凍結・卵巣組織凍結・精子凍結の実施および本データの集積・解析は、院内倫理委員会および日本産科婦人科学会の承認のもと、すべての患者から文章による承諾を得た。

### 広島がん・生殖医療ネットワーク立ち上げの経緯

2016年夏、若年がん患者の治療に関係する広島大学病院の各科教授(血液内科、腫瘍外科、小児科、産婦人科、泌尿器科、がん化学治療科、整形外科)(順不同)と県立広島病院院長および生殖医療科主任部長が、広島がん・生殖医療ネットワークの設立を呼びかける発起人グループを形成した。発起人グループは、広島県がん診療連携拠点病院16施設の院長にネットワークへの参加を打診し、参加の場合は各施設の世話人の推薦を依頼した。凍結施設としては広島県内にある9つの高度生殖医療登録施設長すべてに参加を打診した。その後、何度かの世話人会を開催、妊孕性温存はがん治療の一環であること、がん治療医-患者関係を重視することを確認し、ネットワークの方向性や型を検討後に会則を決定した。

また、がん・生殖医療に関係すると思われる既存の組織、①広島がん診療連携連絡協議会<sup>14)</sup>、②広島県健康福祉局がん対策課<sup>11)</sup>、③NPO法人ひろしまピンクリボンプロジェクト<sup>15)</sup>(乳癌患者の会)、④報道機関(中国新聞社)、等との連携を探った。

## 結 果

### 広島県の地理的条件と人口および医療圏の把握

広島県は中国地方の山陽側で南は瀬戸内海、北は中

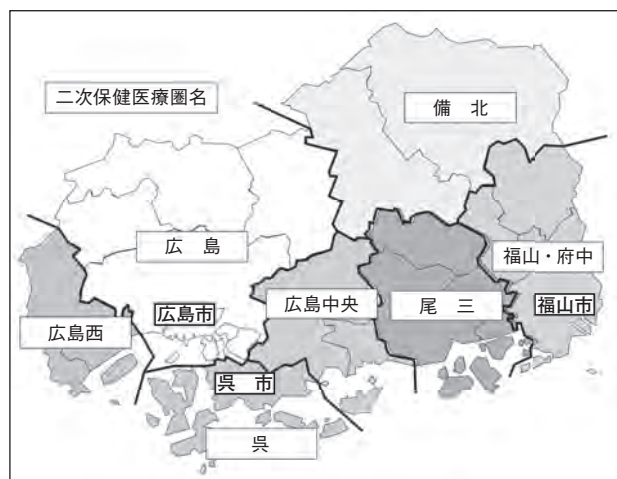


図1 広島県二次保健医療圏

国山脈に挟まれたやや東西に長細い県である。県庁所在地であり第1の都市である広島市は県の西に、第2の都市である福山市は東に位置し、第3の都市である呉市は広島市に隣接している。平成27年国勢調査<sup>10)</sup>によると広島県人口は2,843,990人で、広島市人口1,194,034人、呉市228,552人で、周辺人口も合わせると広島県全体のおよそ半数が広島市周辺に住んでいる。福山市の人口464,811人と合わせると約70%が2大都市圏周辺に居住していること

になる。県立広島病院と広島大学病院は広島市に位置する。広島県の二次保健医療圏は7つの医療圏で構成されているが(図1)、がん診療に関しては、国指定がん診療連携拠点病院11施設、県指定がん診療拠点病院5施設、計16施設が各医療圏内に配置されている。体外受精・胚移植まで可能な高度生殖医療施設は2016年12月までの時点で広島市に5施設、呉市1施設、福山市3施設、計9施設<sup>13)</sup>あるが都市部に集中している。

### 広島県における妊孕性温存対象患者の推計数

式(1)から計算した、広島県における男女別、年齢別の妊孕性温存が必要な患者数およびその合計の推計値を表2に示した。

女性の場合、全体では164人が妊孕性温存の対象と推定されるが、卵子凍結、胚凍結、卵巢組織凍結の対象となる15歳以上40歳未満の女性の推定患者数は140人である。最大限これだけの数の患者が妊孕性温存の説明を受けるために生殖医療施設(凍結施設)を受診すると思われる。そのうち、当院での成績(表3)から、実際に妊孕性温存を行う患者を60%とすると最大限84名の患者が卵子、胚もしくは卵巢組織凍結を行うこととなる。男性の場合、全体では110人が妊孕性温存の対象と推定されるが、採精の対象となる15歳以上40歳未満の男性の推定患者数

表2 年齢階級別がん罹患者数(平成24年)

| 区 分      | 男    |        |         | 女    |        |         | 合 計  |         |
|----------|------|--------|---------|------|--------|---------|------|---------|
|          | 全患者数 | 未婚率(%) | 推定対象患者数 | 全患者数 | 未婚率(%) | 推定対象患者数 | 全患者数 | 推定対象患者数 |
| 0～4歳     | 14   | 100    | 14      | 14   | 100    | 14      | 28   | 28      |
| 5～9歳     | 5    | 100    | 5       | 5    | 100    | 5       | 10   | 10      |
| 10～14歳   | 4    | 100    | 4       | 5    | 100    | 5       | 9    | 9       |
| 15～19歳   | 11   | 100    | 11      | 10   | 100    | 10      | 21   | 21      |
| 20～24歳   | 11   | 95     | 11      | 24   | 91     | 22      | 35   | 33      |
| 25～29歳   | 10   | 73     | 8       | 31   | 61     | 21      | 41   | 28      |
| 30～34歳   | 40   | 47     | 22      | 68   | 34     | 30      | 108  | 51      |
| 35～39歳   | 81   | 35     | 36      | 165  | 23     | 57      | 246  | 93      |
| 合 計      | 176  |        | 110     | 322  |        | 164     | 498  | 274     |
| うち15～39歳 | 153  |        | 87      | 298  |        | 140     | 451  | 227     |

【出典】「広島県のがん登録」  
※上皮内がんを除く

表3 妊孕性温存外来受診者の背景(2008年2月から2016年12月まで)

|                  | 女性(n=72)    | 男性(n=56)    |
|------------------|-------------|-------------|
| 年齢[歳;平均±SD(範囲)]  | 34±6(18～45) | 26±9(14～55) |
| 未婚数n(%)          | 37(52%)     | 45(80%)     |
| 未産もしくは実子がいないn(%) | 66(92%)     | 51(91%)     |
| 先行化学療法数n(%)      | 7(9.9%)     | 10(17.9%)   |
| 先行手術療法数n(%)      | 42(58%)     | 24(42.9%)   |
| 妊孕性温存施行希望患者数n(%) | 46(64%)     | 56(100%)    |



は87名であり、最大限これだけの数の患者が妊孕性温存の説明を受けるため生殖医療施設（凍結施設）を受診すると思われる。そのうち、当院での成績（表3）からはほぼ全員の患者が妊孕性温存を希望するので、実際に精子凍結を行う患者数も87人となる。

#### 広島県のがん・生殖医療の現状（県立広島病院での妊孕性温存成績<sup>16)</sup>）

妊孕性温存のために県立広島病院を受診した患者数の年次推移を図2に示した。妊孕性温存のための受診者数は、診療を開始した2008年は男女ともに1名ずつ計2名であったが、2016年には女性21名、男性14名、計35名と年々増加した。受診患者の男女別の背景を表3に、原疾患の内訳を図3に示した。

女性患者の平均年齢は $34 \pm 6$ 歳（18～45歳）で、未婚37例（52%）、未産66例（92%）、婚姻しているが未産6例（既婚者の17%）であった。化学療法・放射線療法までの猶予期間は平均 $43 \pm 35$ 日（7～180日）であった。先行化学療法は7例（9.9%）、先行手術療法は42例（58%）に対して行われていた。受診した女性のうち、実際に妊孕性温存を施行したのは46例（64%）で、45例に対して卵巣刺激を行い、採卵が可能であったのは44例であった。最終的に卵子凍結24例、胚凍結19例、化学療法までの猶予期間がなかった1例には卵巣凍結を行った。原疾患の内訳としては、乳がん（52例）と白血病などの血液疾患（15例）が多く、両者で全体の93%を占めていた（図3）。

男性患者の平均年齢は $26 \pm 9$ 歳（14～55歳）で、未婚45例（80%）、実子がいらないのは51例（91%）であった。化学療法もしくは放射線療法開始までの猶予期間は平均 $11 \pm 12$ 日（1～60日）で、先行化学療法ありは10例（17.9%）、先行手術療法ありは24例（42.9%）であった。男性は妊孕性温存に関する説明を受けた後、全56例100%が妊孕性温存を希望した。原疾患の内訳は、白血病などの血液

疾患14例、精巣腫瘍13例、精巣外胚細胞性腫瘍10例、免疫疾患7例、その他の悪性腫瘍12例であった（図3）。

#### 広島がん・生殖医療ネットワークの立ち上げの経緯と組織図

がん拠点連携病院16施設のすべてと6つの生殖医療施設が広島がん・生殖医療ネットワークへの参加を表明し、それぞれの施設から世話人が推薦された。何度かの世話人会の後に会則が決定され、2017年3月1日、全国で13番目の地域ネットワークとして広島がん・生殖医療ネットワーク（Hiroshima Onco-Fertility NETwork; HOFNET）が立ち上がった。HOFNETのがん診療施設の広島県における配置は図4に示し、生殖医療施設（凍結施設）の配置は図5に示した。HOFNETの組織図は図6に示した。世話人会の下には、妊孕性温存患者の大部分を占める乳腺外科（腫瘍外科）、血液内科、泌尿器科、小児科、産婦人科の世話人と、広島県で最も多くの妊孕性温存を行っている県立広島病院生殖医療科の世話人で構成する幹事会を置き、ネットワークの具体的な方向性を打ち出すシンクタンクの機能を持たせた。

HOFNETは、組織の型としては情報伝達型とし（図7）、がん医療と生殖医療の両者が可能な県立広島病院を中枢とし、広島県がん診療拠点病院16施設と生殖医療施設（凍結施設）6施設を構成要素とするネットワークとした。広島県には6施設からなる巨大な凍結タンクがあると考え、そこに各がん診療施設は各施設の判断で自由にアクセスできるシステムとした（図8）。ただし、生殖医療施設（凍結施設）には患者が直接受診するのではなく、必ず疾患主治医からの紹介状を持参するシステムとし、疾患主治医は患者申請確認書を提出することとした。生殖医療施設6施設には、日本産科婦人科学会の「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」に基づき施設登録するよう働きかけ、現在、3施設が登録施設として認可され、残りの3施設も登録申

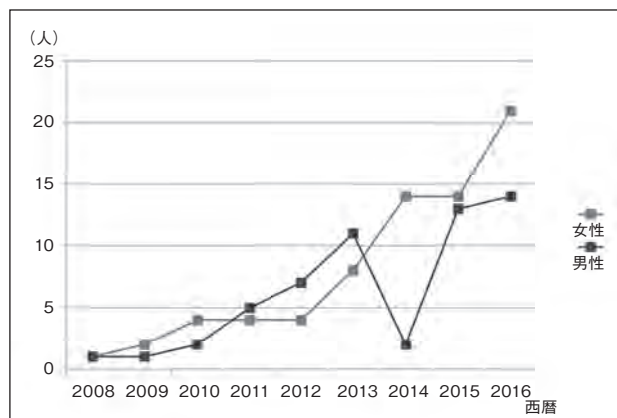


図2 県立広島病院を受診した妊孕性温存患者の年次推移

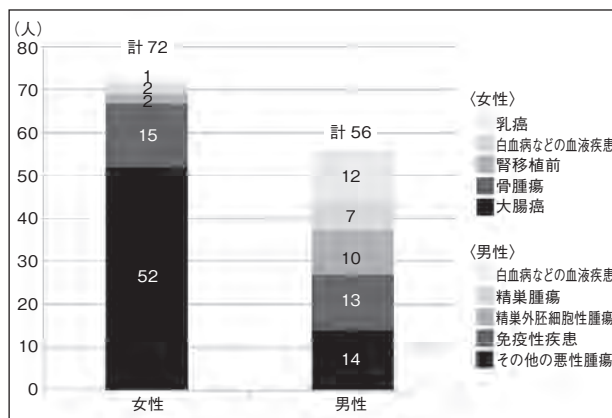


図3 妊孕性温存で受診した患者の原疾患の内訳

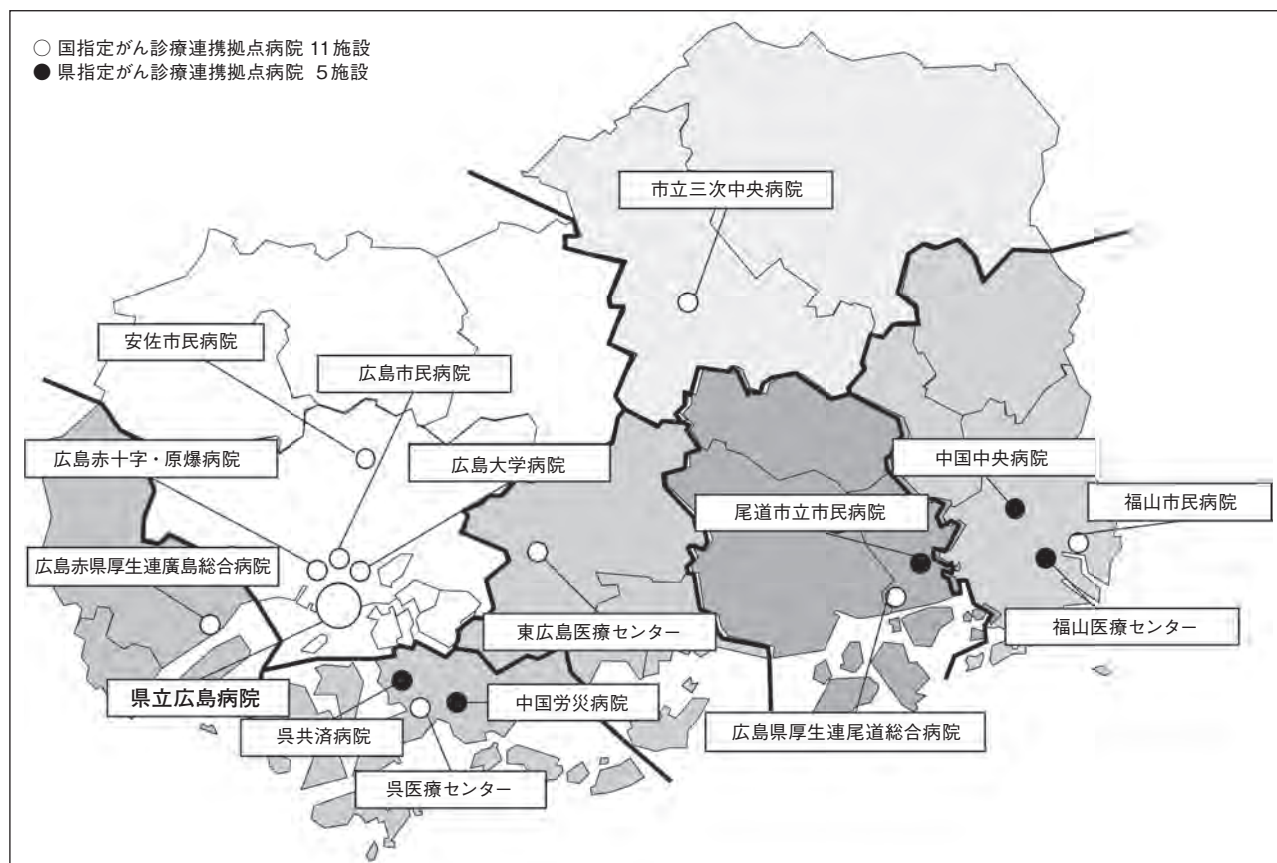


図 4 広島県内のがん診療連携拠点病院配置図

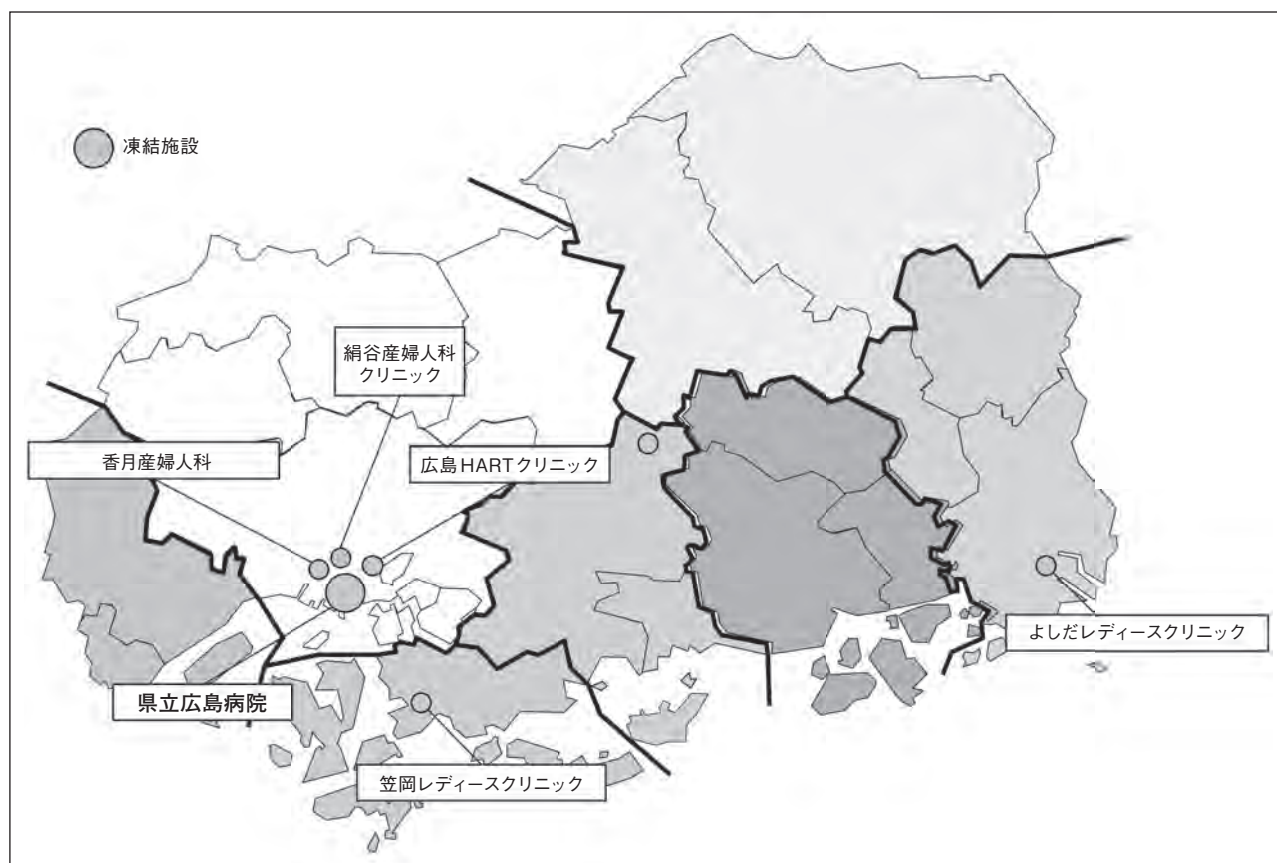


図 5 広島がん・生殖医療ネットワーク 凍結施設配置図

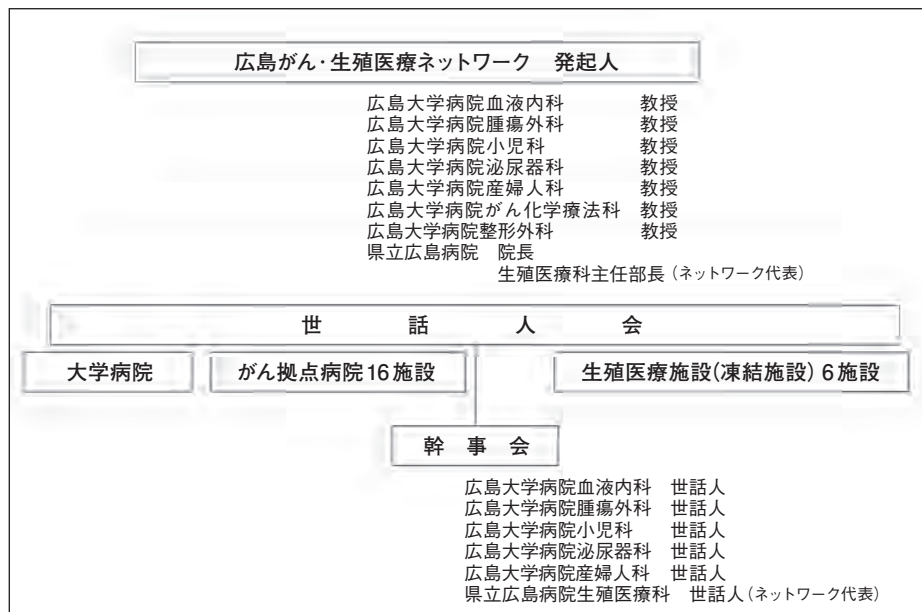


図6 広島がん・生殖医療ネットワーク組織図

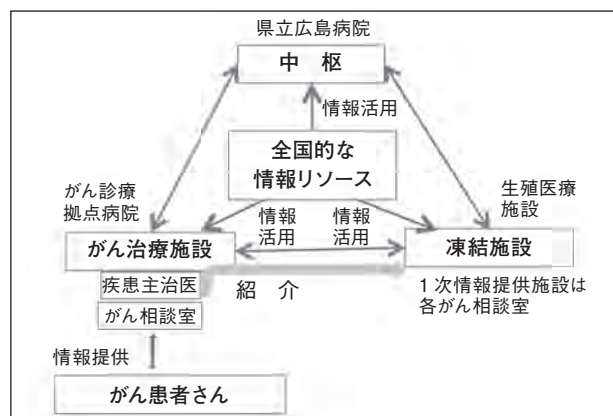


図7 ネットワーク形成の3要素

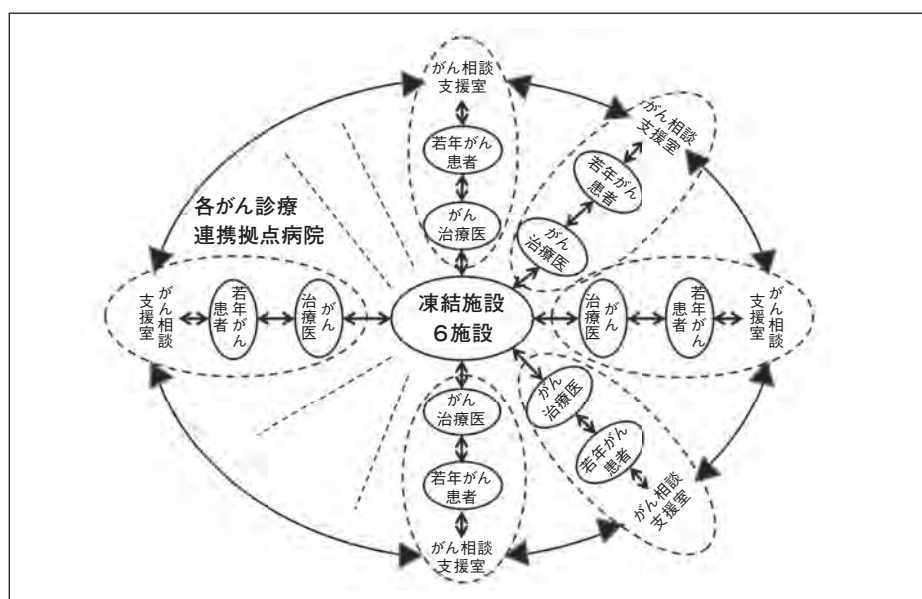


図8 凍結施設とがん診療連携病院との関係



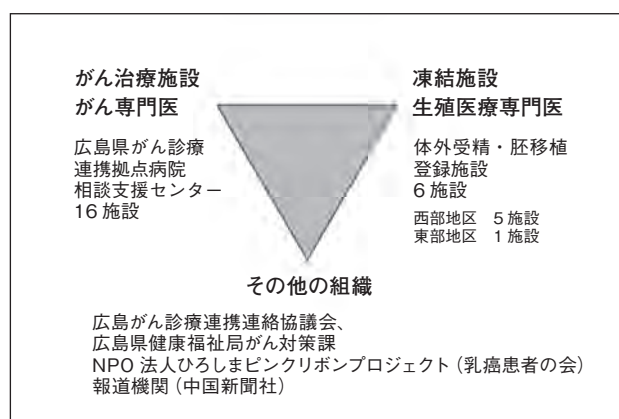


図9 広島がん・生殖医療ネットワークと他の組織との連携

請中である。

既存の組織との連携もいくつか始まっており（図9）、広島がん診療連携協議会とは、平成30年1月にこれまでのHOFNETの活動を報告後、連携予定である。また、HOFNETが立ち上がったことを契機として、広島県がん対策課は、若年がん患者が妊孕性温存を行う助成金の予算化を検討中で、講演会の共催も予定している。NPO法人ひろしまピンクリボンプロジェクト（乳癌患者の会）とは連携が始まっており、すでに活動資金の援助があった。報道機関へも働きかけ、がん・生殖医療およびHOFNETに関する新聞記事が掲載された。

## 考 察

広島県全体で妊孕性温存の情報提供が必要な患者は年間約220人、そのうち女性が140人、男性が80人と推定された。一方、広島県で実際に妊孕性温存のため生殖医療施設を受診している患者数はほぼ県立広島病院への受診者数と一致するため、女性21名、男性14名、計35人程度で、単純計算すると県全体の必要数の16%にしか過ぎない。勿論、がんの種類、進行期や予後により妊孕性温存の適応にならない患者、がん診療医から情報提供を受けても妊孕性温存を全く希望せず生殖医療施設を受診しない患者もいるため、この数字をそのまま予想受診患者数と考える訳にはいかない。しかし、この半数であっても広島県のがん・生殖医療の体制は不十分であり地域性も考慮したがん・生殖医療ネットワークを立ち上げることの必要性和重要性が浮き彫りになった。

がん・生殖医療はがん医療の一環であり、何よりもがん治療を優先することを念頭に置き、がん治療医—患者関係を根幹とすることをネットワークを考える時の基本とした。そのため、生殖医療施設（凍結施設）には患者が直接受診するのではなく、必ずがん治療医からの紹介状が必要なシステムとし、がん主治医は患者申請確認書を提出すること

とした。この、がん治療医—患者関係を基本に、広島県には6施設からなる巨大な凍結設備があると考え、そこに各がん治療医の判断で自由にアクセスできるシステムとした（図8）。また、患者支援を密にする観点からも、生殖医療施設（凍結施設）の負担軽減の観点からも、がん診療施設で、がん・生殖医療に関する基本的な事項、たとえば卵子や受精卵の凍結には卵巣刺激や採卵といった侵襲を伴うこと、最低限の必要日数、料金のことなどをがん診療施設で受けてから生殖医療施設（凍結施設）を受診するシステムを目指すこととした。そのためには、がん診療施設の医療者への情報・資材の提供や教育は非常に重要と考えられた。ネットワークを実際に構築する時には、ネットワークの中核および要素となる施設を決定し、地域の実情にあわせてどのようなネットワークにするかを考慮する必要がある<sup>17) 18)</sup>。HOFNETでは、中核はがん診療と生殖医療いずれも可能な県立広島病院を中核とし、がん診療拠点病院と生殖医療施設（凍結施設）を要素とした。その上で木村は<sup>18)</sup>、地域がん・生殖医療ネットワークを3つの類型に分類し、岐阜モデル（学会型）、静岡モデル（組織—組織型）、滋賀モデル（情報提供型）としている。岐阜モデル（学会型）<sup>9)</sup>は、ネットワークの中核でがん患者の生殖医療施設（凍結施設）への振り分けを行うモデルである。静岡モデル（組織—組織型）<sup>7)</sup>は、東西に細長いという地域性から県内の生殖医療施設（凍結施設）を3つのブロックに分け、がん治療医とがん相談支援センターよりブロック毎の生殖施設（凍結施設）へ紹介されるモデルである。滋賀モデル（情報提供型）<sup>17) 18)</sup>はどの生殖医療施設（凍結施設）を患者・がん診療医が選ぶかは患者・がん診療医の選択とし、ネットワークの中核は患者、がん診療施設、生殖医療施設への資料を含めた情報提供を主として行うモデルである。HOFNETは中核が県立広島病院であり、がん・生殖医療に専従する部署がないため岐阜モデルを採用することはできず、地域性を考え静岡モデルも考慮しながら、実質的には情報提供型の滋賀モデルを指向している。

ネットワークを組んだ後は、がん・生殖医療に関する啓発を行い、がん治療者と生殖医療者の意見交換を活発化するために既存の組織との連携を図ることが重要と考えている。広島がん診療連携協議会<sup>14)</sup>は、厚生労働省健康局長通達「がん診療連携拠点病院等の整備に関する指針」に基づき設置された広島県がん診療連携拠点病院（広島大学病院）に事務局を置く組織であるが、協議会には下部組織としてがん情報提供・相談支援部会があり、多職種の医療従事者（health care provider）がすでに組織されている。現在進めている、協議会、部会との連携が実現すれば、がん生殖医療の啓発とがん治療者と生殖医療者の意見交換の場が増えると思われる。広島県がん対策課<sup>11)</sup>とは、がん生殖医療に関する情報交換のなかから妊孕性温存に対する助成金の検討が始まった。実現すれば若年がん患者に



とって大きな福音となると思われる。さらに、妊孕性温存に対する講演会を共催する企画も検討されている。その他、乳がん患者および医療従事者が中心となって運営され、ユニークな活動と事業を展開しているNPO法人ひろしまピンクリボンプロジェクト<sup>15)</sup>とはすでに連携が始まっており、講演会の共催と資金援助が決定している。乳癌患者は広島県の女性妊孕性温存患者の70%を占めており<sup>16)</sup>、この会との連携を通じてより患者目線での情報交換が可能になると考えている。

現在、広島県のがん・生殖医療は県立広島病院が中心になって行われており、がん診療医と生殖医療医との医療連携は円滑だが、今後、実施施設が増えた時も円滑に運用するには、がん診療医と医療従事者間の情報交換マニュアルが必要と考えられる。がん・生殖医療のネットワーク内での均霑化をはかるためには、がん治療者から患者へ、がん治療者から生殖医療医へ、生殖医療医から患者へ提供する情報を統一化するための提案や資料の整備を行い、がん・生殖医療に係わる医療者(health provider)全体の意識と知識の底上げと向上を図ることがネットワーク特に中枢の大きな仕事の一つと考えられる。理想的には、各がん診療連携拠点病院に、米国のOncofertility ConsortiumにおけるPatient Navigatorの機能を担える人材が養成されることが期待される<sup>19)</sup>。

HOFNET以外の施設の若年がん患者数は、広島県がん登録が登録患者の病院名を公開しておらず把握することができなかった。ネットワーク以外の施設の患者・医療者への情報提供は報道機関、ソーシャル・ネットワーキング・サービス(SNS)もしくは個人的繋がりの中で行う他ないが、これらの患者に対する妊孕性温存は広島がん・生殖医療ネットワークの今後の課題である。

最後に、今回、妊孕性温存が必要な患者数はAYA世代以上の若年がん患者を対象に推計したが、AYA世代より若い0歳～15歳未満の小児がん患者約50人のことは考慮しなかった。この年齢の妊孕性温存はいまだ研究レベルの課題が多く、ネットワーク化以前に医学的問題の解決が先決だが、今後のがん・生殖医療にとっては重要な課題の一つになると思われる。

以上、広島県には地域がん・生殖医療ネットワークが必要である根拠と、広島がん・生殖医療ネットワーク(HOFNET)を設立してきた経緯および目指しているネットワークの型(情報提供型)とともに今後の課題を報告した。

## 参考文献

- 1) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al.: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin oncol, 24: 2917-2931, 2006.
- 2) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al.: Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin oncol, 31: 2500-2510, 2013.
- 3) 日本がん・生殖医療学会HP <http://www.j-sfp.org/about/index.html>
- 4) 堀部敬三. 総合的思春期・若年成人(AYA)世代のがん対策のあり方に関する研究. 平成28年度厚生労働科学研究がん対策推進総合研究成果発表会抄録集, 49-52.
- 5) 岐阜県がん・生殖医療ネットワークHP <https://hosp.gifu-u.ac.jp/center/gan/img/seisyokuiryo.pdf>
- 6) Furui T, Takenaka M, Makino H, et al.: An evaluation of the Gifu Model in a trial for a new regional oncofertility network in Japan, focusing on its necessity and effects. Reprod Med Biol. 15: 107-113, 2016.
- 7) しずおか がん・生殖医療 ネットワークHP <http://www.sofnet.info/>
- 8) 滋賀 がん・生殖医療ネットワーク(OF-Net Shiga) HP <http://www.sumsog.jp/of-net-shiga/objective>
- 9) 広島県のがん登録 [http://www.hiroshima.med.or.jp/cancer\\_registry/cancer/report/index.html](http://www.hiroshima.med.or.jp/cancer_registry/cancer/report/index.html)
- 10) 総務省統計局 平成27年国勢調査人口等基本集計 <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/kekka.htm>
- 11) 広島県がん対策課 <https://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/55/>
- 12) 広島県医療審議会保健医療計画部会 二次保健医療圏の見直し検討に関するとりまとめ 平成29年3月16日
- 13) 広島県子育て・少子化対策課 <https://www.pref.hiroshima.lg.jp/soshiki/248/>
- 14) 広島県がん診療連携協議会 <https://www.hiroshima-u.ac.jp/hosp/cancer/kyogikai>
- 15) NPO法人ピンクリボンプロジェクトHP <http://www.pinkribbon-h.com/>
- 16) 頼 英美, 原 鐵晃, 佐藤 景子ら: 当科における妊孕性温存9年間の臨床成績. 印刷中 受精着床誌. 2018.
- 17) 木村 文則 滋賀県でのがん・生殖医療連携の現状 JSFP-がん・生殖医療連絡会議 Oncofertility Consortium JAPAN2016 準備会 7月30日 東京
- 18) 木村 文則 地域がん・生殖医療ネットワークの全国展開にむけてがん・生殖医療におけるマニュアル作成に関して JSFP-がん・生殖医療連絡会議 Oncofertility Consortium JAPAN2016 準備会 7月30日 東京
- 19) 杉本 公平: 世界におけるがん・生殖医療の連携ネットワークとその役割は? 大須賀 稯/鈴木 直編. がん・生殖医療ハンドブック-妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド. 大阪: 株式会社メディカ出版: p329-332, 2017.

—原著論文—

## がん・生殖医療ネットワーク：京都府における試み

Oncofertility Network : Trial in Kyoto Prefecture

堀江 昭史、谷 洋彦、北脇 佳美、寒河江 悠介、奥宮 明日香、上田 匡、  
古武 陽子、伊藤 美幸、近藤 英治、馬場 長、万代 昌紀

Akihito Horie, Hirohiko Tani, Yoshimi Kitawaki, Yusuke Sagae, Asuka Okunomiya, Masashi Ueda,  
Yoko Furutake, Miyuki Ito, Eiji Kondo, Tsukasa Baba, Masaki Mandai

京都大学産科婦人科

Kyoto University, Department of Gynecology and Obstetrics

**抄録：** 小児・若年がん患者の予後は手術・抗がん剤・放射線照射を組み合わせた集学的治療により飛躍的に向上し、特に15歳未満の小児における生存率は80～90%と高い治癒率を望める疾患群となっている。一方、抗がん剤や放射線照射に伴う晩期合併症として成長・発達への影響、臓器機能への影響、二次がんの発生、また生殖機能への影響があり、特に性腺機能の廃絶については将来の妊娠・出産の機会が失われるため、妊孕能の温存は小児・若年がん患者にとって喫緊の課題となっている。

**【方法】** 2015年1月から2017年12月末までに行った卵子凍結および卵巣組織凍結の内容について後方視的に検討した。また、京都府内でのがん・生殖医療ネットワークを発足させたため、京都府内の関連病院 各診療科に予め行ったアンケート調査に対して検討を加えた。

**【結果】** 卵子凍結については32例、卵巣組織凍結は4例行った。疾患別に見ると、乳がんが全体の約2/3を占めており、また年齢別にみると30代が最も多く、20代、10代の順であった。アンケート調査については、生殖医療施設からの回答率は66.7%、がん治療施設の回答率は41.4%であった。

**【考察】** 現時点では全てのがん治療施設が登録されているわけではなく、今回のアンケート調査からも全てのがん治療施設において関心が高いとは言えない。これまで同様のシステムがなく、地域間の情報共有が不足しており、また啓発活動が普及していなかったことが原因と考えられる。しかし、今回見えてきた課題をシステムに還元し、より充実した体制を整えることで、このネットワークを通して1人でも多くの若年がん患者にがん・生殖医療を知ってもらうきっかけとなればと考えている。

**キーワード：** 小児・AYA世代、未受精卵子凍結、卵巣組織凍結、精子凍結、抗がん剤治療・放射線照射

### 緒 言

小児・若年がん患者の予後は手術・抗がん剤・放射線照射を組み合わせた集学的治療により飛躍的に向上している。特に15歳未満の小児における生存率は80～90%と高い治癒率を望める疾患群となっている<sup>1)2)</sup>。一方、抗がん剤や放射線照射に伴う晩期合併症として成長・発達への影響、臓器機能への影響、二次がんの発生、また生殖機能への影響が問題となっている。特に性腺機能の廃絶については将来の妊娠・出産の機会が失われるため、妊孕能の温存は小児・若年がん患者に近年注目されている。

抗がん剤と放射線照射に伴う性腺への影響は以前より研究が行われてきた。精巣においては抗がん剤と放射線治療に伴う精巣毒性のメカニズム(精子幹細胞への毒性から造精機能障害をきたす)はほぼ同じと考えられている。

化学療法開始後精子数は1～2ヶ月の間に劇的に減少し、無精子症は一般的に2ヶ月してから起こる<sup>3)</sup>。また、治療の開始とともに治療期間に比例して減少する。また治療中には精子の産生は通常戻らない<sup>4)</sup>。注意すべき点としては、生殖細胞にとって毒性のある治療の開始から数ヶ月後より精子は生成されるにもかかわらず、精子の遺伝子にはダメージが残っている(DNA損傷や、DNA複製の妨害)可能性があるため、この期間の妊娠は避けるべきである。

一方卵子については、抗がん剤および全身の放射線照射は卵子のDNAに損傷を起こす可能性があり、治療開始後の卵子を凍結・保存する方法によって、将来的な安全が確保されるとはいえない。また治療終了後の卵子への影響における明確な安全期間についての報告もない<sup>5)</sup>。よってヒトにおいては原始卵胞から成熟卵胞までの卵胞の成長に要する約6～12ヶ月までの期間は卵母細胞のDNA損

受付日：2018年1月24日／受理日：2018年1月25日

著者連絡先：堀江 昭史

京都大学附属病院：〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

電話：075-751-3269 E-mail：a\_horie@kuhp.kyoto-u.ac.jp

傷リスクについて考慮し、卵子凍結などは控えるべきである<sup>6)</sup>。一方で、両親がいかなるがん治療を行っていてもその児における奇形発症リスクは上昇しないことは分かっており、原疾患の治療終了後の妊娠・出産については同年代の女性と同等である<sup>7)</sup>。しかし子宮への放射線照射により妊娠しても流産や胎児発育不全のハイリスク因子となることも留意すべきであり、妊孕性温存における正確な情報提供は重要である<sup>8)</sup>。

卵巢凍結については世界ではじめて25歳のホジキンリンパ腫患者の凍結保存した卵巢組織から妊娠、出産した症例が報告<sup>9)</sup>されて以来、10年以上が経過し、昨年度には130名の出産例が報告されている<sup>10)</sup>。この間、本邦におけるがん・生殖医療も、目覚ましい発展を遂げている。男性において精子凍結は最も簡便な妊孕性温存法であるが、残念ながら精巣組織凍結法は研究段階である。マウスにおいては、新生仔マウスの精巣組織を凍結保存し、解凍後に器官培養することによって精子形成を誘導させ、精子を産生し、さらにこの精子を用いて産仔を得ることに成功しており、ヒトへの臨床応用の可能性が期待されている<sup>11)</sup>。一方女性においてはがん治療開始前もしくは寛解期に未受精卵子凍結が行われるようになってきた。すなわち、精巣組織凍結は研究段階にあるのに対して、卵巢凍結保存は世界中で広く行われている。

当院では小児・若年がん患者に対して抗がん剤および放射線照射を行う患者に対してこれらの妊孕性温存療法（未受精卵子凍結や卵巢組織凍結）を行ってきた。また、がん・生殖医療の適切な実践に非常に重要であるがん治療施設と生殖医療施設との連携、およびがん・生殖医療に関する情報の共有を行えるシステムとしてがん・生殖医

療ネットワークを発足させている。本稿では、我々の取り組みについて紹介する。

## 方 法

倫理委員会承認のもと、がん治療により性腺機能が障害されるリスクが高いと考えられる患者に対し、2015年1月から未受精卵子凍結、2016年12月から月経発来前の小児がん患者および治療開始までに時間的猶予のない若年がん患者に対しては、卵巢組織凍結を行っている。2017年12月末までに行った卵子凍結（未受精卵子凍結および受精卵凍結）および卵巢組織凍結の内容について後方視的に検討した。また、同時期に京都府内でのがん・生殖医療ネットワークを発足させた。ネットワークの運用開始にあたり、京都府内の関連病院 各診療科（乳腺外科、血液内科、小児科）に予め行ったアンケート調査に対して検討を加えた。

## 結 果

### 当院におけるがん・生殖医療について

倫理委員会の承認のもと未受精卵子凍結については2015年1月から、卵巢組織凍結については2016年12月から開始している。これまで卵子凍結については32例（重複有り。14～41歳：乳がん19例、血液疾患4例、脳腫瘍2例、その他7例）、卵巢組織凍結は4例（9歳～33歳）行った。疾患別に見ると、乳がんが全体の約2／3を占めており、また年齢別にみると30代が最も多く、20代、10代の順であった（図1）。

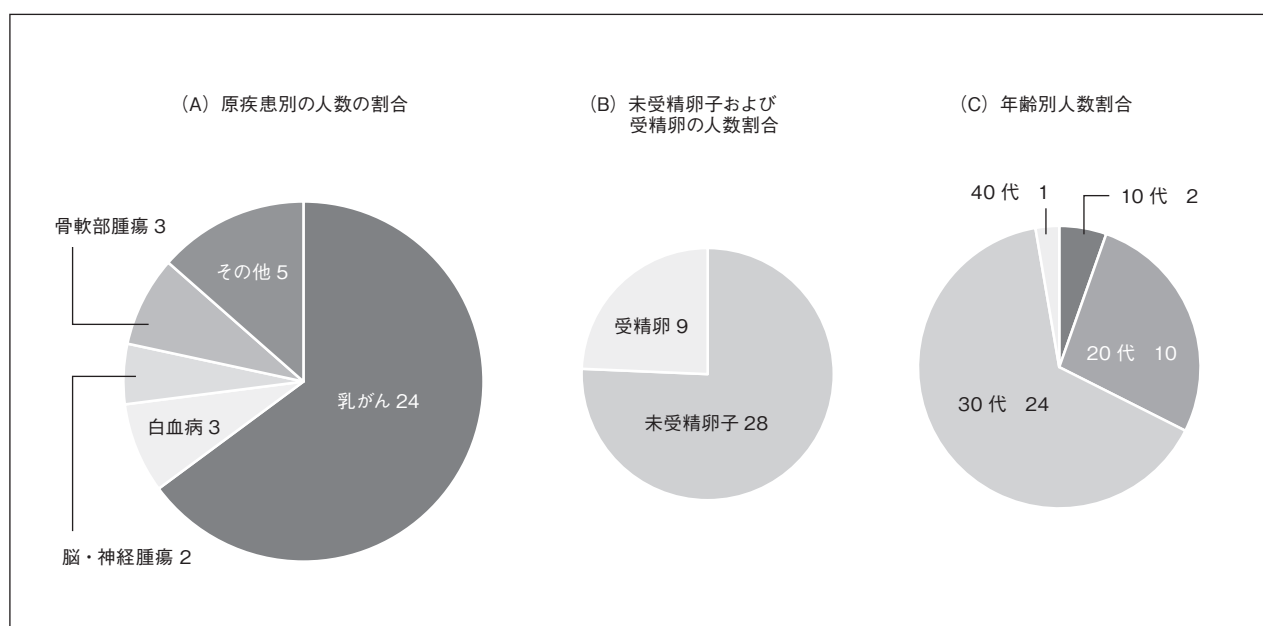


図1 当院における卵子凍結患者の現状（2015年1月～2017年12月）



## ネットワーク発足に向けた関係病院におけるアンケート結果について

当院におけるがん患者の妊孕性温存に向けた取り組みを行っていく中で、同時に京都府内でのがん・生殖医療ネットワーク(Kyoto Oncofertility Network : KOF-net) 発足に向けた取り組みを開始した。発足にあたり京都大学医学部附属病院の関係病院の関連各科(小児科・血液腫瘍内科・乳腺外科)および生殖医療機関においてに予めアンケート調査を行った。府内4つの生殖医療施設から回答が得られ、全回答率は66.7%であった(表1)。またがん治療施設として、乳腺外科は10施設(52.6%)、血液内科は1施設(12.5%)、小児科は1施設(50%)から回答が得られ(施設の重複あり)、全回答率は41.4%であった(表2)。

質問項目は、1: がん生殖医療に対して興味がある、2: これまでに学会等でがん生殖医療の何らかのセッションに参加したことがある、3: 担当している患者から妊孕性温存について相談されたことがある、4: がん治療施設から妊孕性について相談されたことがある、5: KOF-NETに参加し、HPに情報掲載しても良い

表1 生殖医療機関へのアンケート調査

| 質問項目(生殖医療機関向け)                         | YES           | NO |
|--|---------------|----|
| 1: がん生殖医療に対して興味がある                     | 4/4<br>(100%) |    |
| 2: これまでに学会等でがん生殖医療の何らかのセッションに参加したことがある | 4/4<br>(100%) |    |
| 3: 担当している患者から妊孕性温存について相談されたことがある       | 4/4<br>(100%) |    |
| 4: がん治療施設から妊孕性について相談されたことがある           | 4/4<br>(100%) |    |
| 5: KOF-NETに参加し、HPに情報掲載しても良い            | 4/4<br>(100%) |    |
| 生殖医療施設よりの回答率: 送付6施設中4施設(66.7%)         |               |    |

妊孕性について相談されたことがある、5: KOF-netに参加し、ホームページ上に情報掲載しても良い、とした。結果、生殖医療施設においては全ての項目についてYesの回答が100%で得られ、関心の高さが伺えた(表1)。一方、がん治療施設においては、診療科ごとの回答率は様々であったが、回答が得られた施設についてはYesとする項目が多く、比較的関心が高いことが伺えた(表2)。

## 考 察

ASCOから妊孕性温存における詳細なガイドラインが2010年に提示され、そのガイドラインに則った妊孕性温存療法の選択が推奨されている<sup>12)</sup>。また2017年には本邦においても妊孕性温存におけるガイドラインが刊行されたことにより、現在一定の治療指針が示されている<sup>13)</sup>。妊孕性温存療法として古くは抗がん剤使用時に卵巣保護目的で使用されるGnRHa療法や骨盤内放射線照射に対する放射線照射野外への卵巣移動などがある。しかし、これらの治療についてはいずれも確実性という点で疑問視される意見も多い。最も簡便な方法はGnRHa療法であるが、乳がん患者において妊娠率がGnRHa併用群で未使用群と比べ約2倍に増加したという報告がある<sup>14)</sup>一方、リンパ腫の患者においては長期的な予後調査でGnRHa併用群と未使用群でFSH、E2、AMHを調べた結果有意差を認めなかったとあり、長期的には卵巣保護の優位性は認めないが、短期的にはGnRHa使用群でFSH低値、E2高値、AMH高値となっており、抗がん剤・放射線治療終了後の妊孕性(月経の再開の有無や卵の発育状況など)に関する更なる予後調査は必要と思われる<sup>15)</sup>。その中で未受精卵子凍結および卵巣組織凍結は確実性の高い妊孕性温存治

表2 がん治療施設へのアンケート調査

| 質問項目(がん治療施設向け)                         | 乳腺                 |               | 血液内科              |               | 小児科            |               | 合計               |                 |
|--|--------------------|---------------|-------------------|---------------|----------------|---------------|------------------|-----------------|
|  | YES                | NO            | YES               | NO            | YES            | NO            | YES              | NO              |
| 1: がん生殖医療に対して興味がある                     | 10/10<br>(100%)    |               | 1/1<br>(100%)     |               | 1/1<br>(100%)  |               | 12/12<br>(100%)  |                 |
| 2: これまでに学会等でがん生殖医療の何らかのセッションに参加したことがある | 7/10<br>(70%)      | 3/10<br>(30%) | 0                 | 1/1<br>(100%) | 1/1<br>(100%)  |               | 8/12<br>(66.7%)  | 4/12<br>(33.3%) |
| 3: 担当している患者から妊孕性温存について相談されたことがある       | 8/10<br>(80%)      | 2/10<br>(20%) | 1/1<br>(100%)     |               | 0              | 1/1<br>(100%) | 9/12<br>(75.0%)  | 3/12<br>(25.0%) |
| 4: がん治療施設から妊孕性について紹介したことがある            | 6/10<br>(60%)      | 4/10<br>(40%) | 1/1<br>(100%)     |               | 0              | 1/1<br>(100%) | 7/12<br>(58.3%)  | 5/12<br>(41.6%) |
| 5: KOF-NETに参加し、HPに情報掲載しても良い            | 10/10<br>(100%)    |               | 1/1<br>(100%)     |               | 1/1<br>(100%)  |               | 12/12<br>(100%)  |                 |
|  | 乳腺外科回答率:<br>52.63% |               | 血液内科回答率:<br>12.5% |               | 小児科回答率:<br>50% |               | 全体回答率:<br>41.38% |                 |



療として現在、注目を集めている<sup>16)</sup>。すなわち、未受精卵子凍結はがん治療開始前もしくは寛解期に行われ、試験的ではあるが月経発来前の小児およびがん治療開始までに時間的猶予のない若年がん患者に対する卵巢組織凍結保存も行われるようになってきている。何れの手法にも課題はあり、未受精卵子凍結は胚凍結に比して妊娠率が低いことが問題とされており、卵巢組織凍結については、白血病などの血液疾患では凍結前の卵巢組織に悪性細胞が混入している可能性があり、融解した卵巢組織をそのまま生体内に移植することは推奨されていない<sup>17)</sup>。

小児・若年がん患者において、がん治療医は何よりもまずがんの治療を最優先すべきであり、原疾患の治療の遅延は絶対に避けるべきである。一方で、妊孕性温存治療の説明は、がん治療が切迫している場合を除き、今やほぼすべてのがん種で必要になってきているといっても過言ではない。そのなかで、がん治療専門医と生殖医療に携わる医師が密に連携を取り、適切なタイミングで情報提供をすることが求められている。またがんという宣告だけで患者およびその家族は絶望の淵に追い込まれるため、がん・生殖医療の適切な情報提供・実践には医師のみならず看護師、臨床心理士などとの三位一体となった医療連携が重要になる。

当院では妊孕性温存療法施行の有無にかかわらず、がん治療医から小児・若年の対象患者と家族にがん・生殖医療の情報提供を行っている。承諾を得られた症例においては当科にて詳しい内容を説明し、治療選択の機会を与えるよう院内各所に周知している。さらに医師からの説

明だけでなく、生殖専門看護師からも改めて説明を行い、患者の理解をサポートしている。また小児および10代の若年者については関わる全医師・看護師においてカンファレンスやワーキンググループを立ち上げ、対応を協議している。

妊孕性温存の選択肢の有無については、最初に携わるがん治療医に大きく左右されると言っても過言ではない。京都府はがん診療連携拠点病院が12箇所あり、小児がん拠点病院である大学病院が2箇所(京都府立医科大学・京都大学)ある唯一の都道府県であったものの、生殖医療施設とがん治療施設の連携が行えるシステムは存在していなかった。そこで、がん・生殖医療の適切な実践を目的として、生殖医療施設とがん治療施設の連携を進め、がん・生殖医療に関する情報の共有を行うシステムとしてがん・生殖医療ネットワークを発足させた。立ち上げにはアメリカのOncofertility Consortium<sup>18)</sup>やドイツのFertiPROTEKT network<sup>16)</sup>そして、滋賀がん・生殖医療ネットワークや日本で初めて発足された岐阜モデル(GPOFS network)<sup>19)</sup>をモデルケースとした。発足には京都大学の関連各科(小児科・血液腫瘍内科・乳腺外科・泌尿器科)のみならず、京都府立医科大学の各科とも連携を取りながら準備を行った。ネットワークの目的としては①がん・生殖医療に関する情報の提供、②がん治療施設と妊孕性温存施設のリスト・診療内容に関する情報提供、③学会・研究会の開催による京都府内のがん・生殖医療に関する医療情報の普及・啓発に係る事業とし、2017年6月ネットワークを開始した(図2)。施設情報提供により、がん治療施設から生殖医

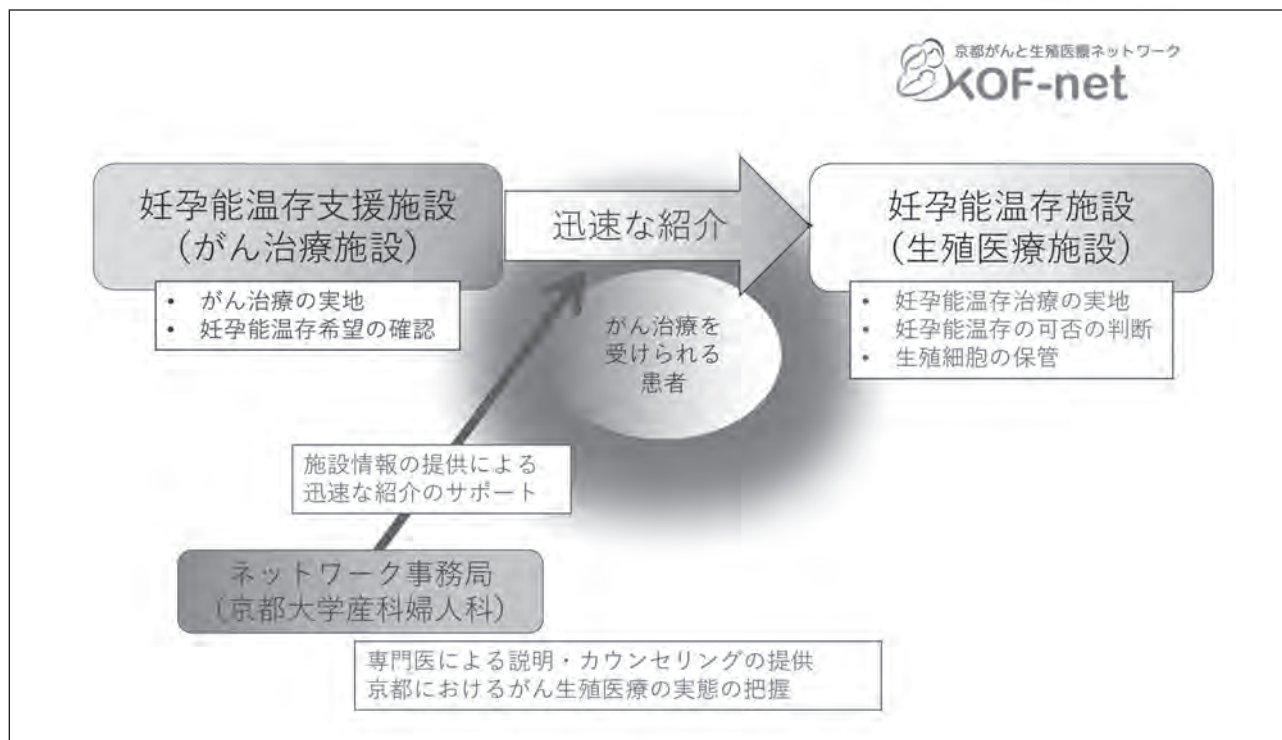


図2 京都がんと生殖医療ネットワーク KOF-net について

療施設への迅速な紹介が可能となり、正確ながん・生殖医療に関する情報提供により、がん治療を受ける患者も原疾患に対して充実した医療を選ぶ選択肢を享受しやすくなると考えられる。現時点では全てのがん治療施設が登録されているわけではなく、今回のアンケート調査からも全てのがん治療施設において関心が高いとは言えない。これまで同様のシステムがなく、地域間の情報共有が不足しており、また啓発活動が普及していなかったことが原因と考えられる。しかし、今回見えてきた課題をシステムに還元し、より充実した体制を整えることで、このネットワークを通して1人でも多くの若年がん患者にがん・生殖医療を知ってもらうきっかけとなればと考えている。

### 京都府における患者への助成金交付に向けた取り組み

卵子凍結・卵巣組織凍結は何れも自費診療となる。患者およびその家族にとってはがん治療費のみならず、妊孕性温存療法に関わる費用が負担となり妊孕性温存療法を断念することも少なくない。そこで、先行して開始している滋賀県、千葉県いすみ市にならい、京都府でも、治療を受ける患者に対する助成金交付に向けた取り組みを行ってきた。京都府健康福祉部を中心として、患者団体や有識者を含むワーキンググループを立ち上げ、具体的な助成方法など検討を重ね、2017年度より助成開始となった。

この助成金制度が患者一人一人の勇気となり妊孕性温存療法を開始する手助けとなればと願ってやまない。今後はこの助成金制度が全国に波及し、一部の地域でのみの事業ではなく、全ての患者に適応されることを切に願う。

今後は、京都府との連携を強化し、助成金を交付された患者のデータを蓄積し分析するのみならず、府民への周知を継続的に行っていき、また横断的な医療従事者間での情報共有をより充実したものとして、ネットワークの拡充を図りたい。

### 参考文献

- 1) Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002 Oct 15;95(8) : 1767-72.
- 2) 国立がん研究センターホームページ; <https://ganjoho.jp/public/index.html>
- 3) Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1997 Dec;15(12) : 3488-95.

- 4) Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992 Dec 1;70(11) : 2703-12.
- 5) Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Manag Res*. 2014 Mar 4; 6: 105-17.
- 6) Hyman JH, Tulandi T. Fertility preservation options after gonadotoxic chemotherapy. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2013 Apr 25; 7: 61-9.
- 7) Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, et al. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ*. 1993 Jul 17;307(6897) : 164-8.
- 8) Wallberg KA, Keros V, Hovatta O. Clinical aspects of fertility preservation in female patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug;53(2) : 254-60.
- 9) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22; 364(9443) : 1405-10.
- 10) Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17) : 1657-1665.
- 11) Yokonishi T, Sato T, Komeya M, et al. Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. *Nat Commun*. 2014 Jul 1; 5: 4320.
- 12) Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 10; 28(32) : 4831-41.
- 13) 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
- 14) Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5; 372(10) : 923-32.
- 15) Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1; 34(22) : 2568-74.
- 16) 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 Aug; 284(2) : 427-35.
- 17) Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010 Oct 21; 116(16) : 2908-14.
- 18) Waimey KE, Duncan FE, Su HI, et al. Future Directions in Oncofertility and Fertility Preservation: A Report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2013 Mar; 2(1) : 25-30.
- 19) Furui T, Takenaka M, Makino H, et al. An evaluation of the Gifu Model in a trial for a new regional oncofertility network in Japan, focusing on its necessity and effects. *Reprod Med Biol*. 2015 Aug 8; 15(2) : 107-113.

—原著論文—

# ドイツ・スイスおよびオーストラリアにおける 若年がん患者に対するがん・生殖医療の実際 —わが国として学ぶべきものは？

Oncofertility care for young cancer patients in Germany, Switzerland, and Australia  
- What should Japan learn?

高井 泰

Yasushi Takai

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

要旨: ドイツ・スイスおよびオーストラリアにおける若年がん患者に対する妊孕性温存療法の実態に関して調査した。この結果、ドイツ・スイス・オーストラリアにおける未受精卵子凍結ではそれぞれ(約)30・60・70-105万円かかり、オーストラリアでは39万円が公的保険から還付されていた。卵巣組織凍結ではそれぞれ6・36・44-70万円かかり、オーストラリアでは政府に対して公的助成が申請されていた。がん・生殖医療において先進的な取り組みが行われているこれら3国でも、妊孕性温存にかかるコストは重要な問題であり、各国の医療保険体制等に即した様々な工夫や努力が重ねられていることが明らかとなった。医療連携のあり方や症例登録システムの整備など、わが国のがん・生殖医療においても参考にすべき点が多い。

## はじめに

### 1) ドイツ・スイスにおけるがん・生殖医療体制

小児や若齢者の悪性腫瘍に対する治療では、分子標的薬を含む化学療法、放射線照射、手術などにより治療成績が改善されてきた。しかしその反面、抗癌剤・放射線の生殖腺毒性や生殖腺切除により医原性不妊となる症例も少なくない。近年、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)や卵巣組織凍結などの生殖医療技術を妊孕性温存に応用することが一般的となっており、欧米ではわが国より先行して妊孕性温存の取り組みが進められてきた。

ドイツ・スイス・オーストリアの3か国では、101の施設(2015年現在)からなるFertiPROTEKTというがん・生殖医療ネットワークが2006年に設立され、卵子のみならず卵巣組織の凍結の適応についてのガイドラインを策定しており<sup>1)</sup>、2015年までに各々500例以上の卵子凍結および受精卵凍結、その数倍に及ぶ2500例以上の卵巣凍結を施行している。また、ネットワークにおける独自の症例登録システムを持ち、2015年までの症例数などがウェブ上で公開されている<sup>2)</sup>。

最近、ネットワークでの卵子・受精卵凍結<sup>3)</sup>と卵巣凍結<sup>4)</sup>に関する詳細な報告がなされた。前者では、ネットワーク

に所属する85の生殖補助医療センターにおける685周期の採卵周期を解析し、月経周期に関わらず排卵誘発を開始することにより(ランダム・スタート法)、2週間以内に11-14個の卵子が得られたことが報告されている。後者では、ネットワーク内の4施設に搬送され凍結された74症例の卵巣組織を、16施設で95回自己移植した結果、17例が分娩に至った。凍結卵巣組織の妊娠率に関する従来の報告は移植回数や移植前の卵巣機能不全(POI)の有無を考慮していなかったが、この報告によると、移植前にPOIと診断され、初回移植後1年以上経過した40例では25例(62.5%)で月経周期が回復し、11例(27.5%)で臨床的妊娠が成立し、9例(22.5%)で生産に至った。また、卵巣凍結時の年齢が35歳未満の方が良好な成績が得られているが、35-39歳で凍結した症例からも生児が得られていることから、妊娠には年齢だけではなく卵巣予備能などの他因子も関わることを示唆されている。

このように、ドイツ・スイス・オーストリアの3か国では、全国のがん・生殖医療ネットワークを通じた妊孕性温存療法が組織的に遂行されており、上述のようにネットワークを活用した有用な知見が得られている。しかしながら、症例登録システムや施設連携が実際にどのように運用されているかに関しては、上記の文献からは十分にうかがい知ることが困難である。また、ドイツでは40歳以下の女性に

受付日: 2018年1月23日/受理日: 2018年1月25日

著者連絡先: 高井 泰

埼玉医科大学総合医療センター産婦人科: 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

E-mail: yastakai@saitama-med.ac.jp



対する体外受精などの生殖補助医療 (ART) に対して、夫婦の収入に関わらず費用の50%が最大3回まで保険で支払われる。しかしながら、不妊治療ではなく妊孕性温存を目的としたARTや卵巣凍結の費用負担に関する情報は乏しいのが現状である。

## 2) オーストラリアにおけるがん・生殖医療体制

オーストラリアおよびニュージーランドでは、若年がん患者の妊孕性温存に取り組む専門家集団が43人のがん患者やその家族とともに「FUTuRE Fertility」研究プロトコルおよびオーストラリアがん・生殖医療コンソーシアム憲章([http://mybrochuredesigncompany.com/futurefertility/Resources/1415612257\\_Australasian\\_Oncofertility\\_Consortium\\_Charter.pdf](http://mybrochuredesigncompany.com/futurefertility/Resources/1415612257_Australasian_Oncofertility_Consortium_Charter.pdf))を策定した<sup>5)</sup>。これに基づき、オーストラリアがん・生殖医療症例登録システム(AOFR)が開設され、患者の治療内容や予後の把握・追跡を開始している。このAOFRでは若年がん患者の妊孕性温存に関する情報をオンライン登録することによって、妊孕性温存治療の受療状況、妊孕性温存に伴う合併症、がん治療後の生殖機能や不妊症の有無、長期間にわたる性腺内分泌機能、がん治療後の生殖補助医療後の受療状況および自然妊娠率との比較などを目的としている<sup>6)</sup>。

このAOFRはオンライン登録システムであり(<https://futurefertility.force.com/login>)、研究に同意した13-45歳の全てのがん患者が妊孕性温存の有無にかかわらず対象となることが特徴である。これによって、妊孕性温存治療にあたっての障壁(年齢、現住所・社会的経済的階層などの患者背景、がんの種類や治療)が明らかとなることが期待される。

ドイツとは異なり、オーストラリアではARTは公的保険ではカバーされておらず、一部に対する経済的支援が行われている。しかしながら、不妊治療ではなく妊孕性温存を目的としたARTや卵巣凍結の費用負担に関する情報は乏しいのが現状である。また、AOFRの運用や維持に必要な経済的基盤に関しても具体的な情報は乏しい。

## 3) わが国におけるがん・生殖医療提供体制の現状

わが国ではガラス化凍結法が世界に先駆けて普及し、偶発的な卵子凍結保存による妊娠・出産例はまれではない。また、A-PART(不妊・生殖補助医療国際学会)日本支部に所属する21施設では、白血病などに罹患した未婚女性に対する卵子凍結保存に2007年から取り組み、82人の患者から151周期の採卵を施行し、2012年3月には2例の妊娠例を報告した<sup>7)</sup>。そして、上述した国内外の動きをうけて、2013年末に日本生殖医学会および日産婦学会から医学的適応による卵子凍結・卵巣組織凍結のガイドラインが相次いで発表され、2017年に日本癌治療学会は『小児、思春期・若年(CAYA)がん患者の妊孕性温存に関する

診療ガイドライン』を発刊した。日本産科婦人科(日産婦)学会が2017年に発刊した診療ガイドラインの中でも、米国臨床腫瘍学会等に倣い、「受精卵・卵子の凍結保存などを希望する(がん)患者に対しては、対応可能な生殖医療施設などを紹介する」を「推奨グレードB」としている。2017年12月現在、卵子・卵巣組織33施設、卵子のみ45施設、卵巣組織のみ1施設が日産婦学会に施設登録されており、わが国においてもがん・生殖医療を実施する体制がようやく整ってきたと思われる。

わが国においてARTはオーストラリアと同じく公的保険ではカバーされていないが、特定不妊治療助成事業の対象となり、女性には1回15-30万円、男性には15万円が支給される。一方、妊孕性温存に対する公的助成は行われておらず、経済的理由から妊孕性温存を選択できない若年がん患者も少なくないため、滋賀県、京都府など一部の自治体では公的支援制度が開始されている。しかし、費用対効果が不明であることを理由に多くの自治体では導入に慎重な意見が少なくない。そこでFertiPROTEKTおよびAOFRの責任者・関係者へのインタビューを通じて、文献・公式資料では得られない知見を収集し、費用対効果に関して現状や課題を共有し、わが国の医療保険体制に適した費用負担の仕組みを整備する上で有用な情報を提供したい。

また、わが国では2016年1月からがん登録制度が開始され、これを応用した様々ながん情報データベースが構築されつつある。日本産科婦人科学会では2007年から国内におけるART全例を対象としたオンライン登録システムが構築され、2015年からは若年がん患者に対する卵子凍結を、2017年からは受精卵凍結を一般不妊症とは別に登録することとなった。上記2地域におけるがん・生殖医療登録システムを参考に、わが国の既存のシステムに適合したがん・生殖医療登録システムを構築するにはどのような方法論が求められるかに関しても考察したい。

## 研究方法

1) FertiPROTEKT設立者・理事長であるM. von Wolff教授に対して、電話インタビューを行った(2017年1月24日)。また、同教授からFertiPROTEKTのがん・生殖医療登録システムへの一時的なアクセスを許可され、同登録システムの内容を調査した。

2) 「FUTuRE Fertility」メンバーであるDr. A. Anazodo、Prof. B. Ledger、Dr. R. Gilchrist、Dr. B. Gerstlらと電話会議を行った(2016年12月6日)。また、Dr. GerstlからAOFRへの一時的なアクセスを許可され、同登録システムの内容を調査した。



## 結 果

### 1) ドイツ・スイス・オーストラリアにおけるがん・生殖医療の実態

卵子凍結にかかる医療費は、いずれの国でも、公的保険ではカバーされていない。スイスでは約€5000(60万円、概算値、以下同じ)、ドイツでは約€3000(36万円)かかる。卵巢組織凍結にかかる医療費は、卵巢摘出術を卵巢生検と同時に行うことによって、ドイツでは(卵巢生検術として)保険でカバーされ、卵巢組織の摘出・凍結には約€500(6万円)しかかからない。一方、スイスでは保険でカバーされないため、卵巢摘出術を日帰り手術で行うことによって、コストを引き下げている。それでも摘出・凍結に約€3000(36万円)かかる。また、スイスでは、卵子凍結にかかる費用を引き下げするため、Ferring社から1/10の価格で排卵誘発剤を提供されている。凍結配偶子・卵巢組織の維持管理料は、年間€200-300(2.4-3.6万円)かかる。凍結保存する機関を限定し(ドイツ2箇所、スイス・オーストラリア各1箇所)、一施設あたりの凍結サンプル数が増えることで、一例あたりのコストを引き下げることができている。

以上の結果、卵子・卵巢組織凍結を行う患者の割合は、ドイツでは卵子凍結が約40%、卵巢組織凍結が約60%であり、スイスでは卵子凍結が約50%、卵巢組織凍結が約50%となっている。

現在のFertiPROTEKTにおけるがん・生殖医療登録システムはIT企業から無償で10年間の使用契約を結んだものである(図1)。これは、卵子・精子・胚・卵巢の凍結

のみを登録する仕様のため、凍結された配偶子・組織の使用状況や成績は追跡不可能である。このため、現在、ドイツおよびスイスで新たな全国的登録システムの設立を目指している。

### 2) オーストラリアにおけるがん・生殖医療の実態

未受精卵子凍結には\$A8,000-12,000(70-105万円)かかり、そのうち公的保険であるMedicareから\$A4,500(39万円)が還付される。卵巢や精巣の凍結には\$A5,000-8,000(44-70万円)かかる。また、化学療法による卵巢への影響を定量的に評価する際に有効な血中AMH検査には\$A100-200(0.9-1.8万円)かかる。このため、「FUTuRE Fertility」は、オーストラリア健康省にこれらへの補助金を申請中である。また、コンサルテーションを無料とするなど、妊孕性温存にかかるコストを抑制することにも取り組んでいる。AOFRの拠点であるシドニー小児病院を拠点とした、がん・生殖医療ネットワークをモデルとして、全国に展開していくことを目指している。

AOFRでは妊孕性温存の有無にかかわらず、妊孕性、心理状態やQOL等、サバイバーシップ全般にわたる長期間の前向き研究を予定し、図2に示すような多様な項目を登録している。また、オーストラリアおよびニュージーランドには2004年から生殖補助医療登録システム『ANZARD』があり、出生児の予後調査が可能である。がん・生殖医療症例登録システム(AOFR)とANZARDをリンクさせることを目指している。

| Chemo Schema         | Start der Chemo | Ther. Massnahmen | Ovarielle Stimulation | AMH       | GnRH Analoga | ZT Beginn | ZT Tage |
|----------------------|-----------------|------------------|-----------------------|-----------|--------------|-----------|---------|
|                      |                 | Ja               | Nein                  | Nicht ... | Nein         |           |         |
|                      |                 | Ja               | Nein                  | Nicht ... | Nein         |           |         |
|                      |                 | Ja               | Nein                  | Ja        | Ja           |           |         |
|                      |                 | Ja               | Nein                  | Ja        | Ja           |           |         |
| 2x ABVD, 2x BEACOPP  | 22.10.2016      | Nein             | Nein                  | Nein      | Nein         |           |         |
| AIEOP ALL 2009 IA/IA | 05.08.2016      | Nein             | Nein                  | Ja        | Nein         |           |         |
| BEACOPP (6x)         | 28.07.2016      | Ja               | Nein                  | Ja        | Ja           |           |         |
| R-CHOP 14 Schema     | 28.06.2016      | Nein             | Nein                  | Nein      | Nein         |           |         |
|                      |                 | Ja               | Nein                  | Ja        | Ja           |           |         |
|                      |                 | Ja               | Ja                    | Ja        | Ja           | 3         | 11      |
|                      |                 | Nein             | Nein                  | Nein      | Nein         |           |         |

図1 FertiPROTEKTのがん・生殖医療登録システム

| TABLE 3. CANCER DIAGNOSIS DATA DICTIONARY FOR THE AOFR   | TABLE 6. FP STRATEGY (FEMALE) DATA DICTIONARY FOR THE AOFR   | TABLE 8. FOLLOW-UP AFTER CANCER TREATMENT DATA DICTIONARY FOR THE AOFR  |
|--|--|---|
| Date of diagnosis<br>Date of death<br>Cancer center postcode<br>Cancer diagnosis—new or relapse<br>Cancer category—oncology, hematology, bone marrow transplant nonmalignant—drop-down list available<br>Cancer diagnosis and subgroup for each cancer category—drop-down list available   | FP service postcode<br>FP consultation—yes/no<br>Date of consultation<br>Planned FP—yes/no<br>Type of FP—drop-down list available<br>Use of GnRH agonist—yes/no<br>Type of GnRH—drop-down list available<br>Ovarian transposition—yes/no<br>Side—right, left, both<br>Baseline bloods—drop-down list available<br>Oocyte and embryo cryopreservation<br>Number of oocytes collected<br>Number of mature oocytes frozen<br>Number of embryos frozen at 2, 3, and 5<br>Ovarian tissue cryopreservation<br>Number of slices<br>Follicle density<br>Oocytes collected from tissue—yes/no<br>Primordial follicles seen—yes/no<br>Histology sent from ovarian samples—yes/no<br>Confirmed cancer—yes/no<br>Complications<br>Complications of FP—yes/no<br>Type of complications—drop-down list available | Females<br>Menstrual period after cancer treatment—drop-down list available<br>Regularity of menstrual cycle—drop-down list available<br>Last menstrual cycle—drop-down list available<br>Hormone blood tests annually<br>Pelvic ultrasound<br>Type of scan—transvaginal or transabdominal ultrasound<br>Endometrial thickness<br>Antral follicle count<br>Ovarian volume<br>Ovarian size in 3D<br>Number of follicles 2–6 mm (antral follicle count)<br>Uterine size in 3D<br>Uterine volume<br>Uterine pathology<br>BRAC mutation<br>BRAC1—not tested, yes/no<br>BRAC2—not tested, yes/no<br>In phase 2 of the Australasian Oncofertility registry study we will be including variables to reflect other predisposition genes.<br>Males<br>Hormone blood tests after cancer treatment<br>Sperm collection after cancer treatment<br>Days of abstinence before procedure<br>Collection—vials or straws<br>Sperm morphology—normal forms, %<br>Sperm concentration (million/mL)<br>Total sperm per ejaculate<br>Progressive motility (million/mL)<br>Post-thaw motility, %<br>Number of straws/vials stored |
| TABLE 5. SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH DATA DICTIONARY FOR THE AOFR   |  |   |
| Sexually active before a cancer diagnosis—yes/no<br>Partner status—drop-down list available<br>Sexuality—drop-down list available<br>Contraception use/type<br>For male<br>Ability to achieve an erection—yes/no<br>Able to ejaculate—yes/no<br>Previous surgery to testes—yes/no<br>History of undescended testes—yes/no<br>For females<br>Age of menarche<br>Menstruation before cancer diagnosis—yes/no<br>Regularity of menstrual cycle—less than 25 days, 26–35 days, greater than 36–50 days, greater than 50 days<br>Number of pregnancies before cancer diagnosis—never pregnant, one pregnancy, two pregnancies, multiple pregnancies<br>Previous termination of pregnancy—yes/no |  |   |

図2 AOFRの入力項目(文献<sup>6)</sup>より改変)

## 考 察

FertiPROTEKTではこれまでに2,000例以上、年間300–400例の卵巣組織凍結を行っている。医療連携体制が整っていることは勿論だが、未受精卵子凍結に比べて卵巣組織凍結が安価であることも理由の一つと考えられる。医療保険の仕組みが異なることも一因だが、卵巣摘出術を日帰り手術で行うなど、安全性を担保しながらコストダウンを行う工夫も行っている。一方、わが国の卵巣組織凍結は60万円以上とFertiPROTEKTに比べて高額であり、日帰り手術を安全に施行する体制やコンセンサスは整っていないのが現状である。一方、未受精卵子凍結に対しては、ドイツやスイスでは公的保険や公的助成が適用されていない。これに対して排卵誘発剤を企業から安価に提供を受けるなどしてコストダウンを図っているが、わが国の医療体制では、特定の患者に対して排卵誘発剤を安価に提供することは困難と思われる。一方、オーストラリアでは未受精卵子凍結に対しても公的保険が適用されているが、FertiPROTEKTやわが国に比べて元来の費用が高額であるため、更なる支援を政府に働きかけているところである。卵巣組織凍結にかかる費用はわが国と同等と考えられた。

わが国では元来ART実施施設が多く、卵子凍結技術自体の普及や均てん化は進んでいると思われる。費用もドイツ・スイスやオーストラリアと比べれば、低額である。その一方、卵巣組織凍結はARTに比べると十分に技術が普及しているとは言えず、費用もドイツ・スイスに比べると高額である。ベルギー、イスラエル、スペイン、デンマークでも卵巣組織凍結は無料または保険適用のもとに

施行されている<sup>8)</sup>。こうした理由から、わが国における妊孕性温存は卵子凍結を中心に進んでいくことが予想される。しかしながら、卵子凍結は排卵誘発や経腔的採卵が必要であるため、思春期以後の女性にしか適応とならない。思春期以前の女兒の妊孕性温存には卵巣組織凍結が必要であるため、インフォームドアセントや技術の均てん化ならびに公的助成が望まれる。

なお、FertiPROTEKTでは、卵巣組織の凍結保存、移植前の悪性腫瘍細胞のチェックを限定された施設で行っている。悪性腫瘍細胞のチェックでは、病理組織検査、免疫染色、PCR法や次世代シーケンサなどによる変異遺伝子の検出などが行われており、現時点で最も有効な方法は、免疫不全マウスへの異種移植による20週間以上の観察と考えられている<sup>9)</sup>。移植手術も実質的には3–4施設に限定することで、手術レベルを担保している。わが国では高額な機器を要さないガラス化法による卵巣組織凍結が普及し、前述のように34施設で実施され、そのまま凍結保存されている。悪性腫瘍細胞のチェックや移植手術をわが国全体としてどのような体制で行うことが技術や費用の面で望ましいか、今後の検討が必要であろう。

調査したいずれの国においても、がん・生殖医療登録システムが作成され、患者の管理などに生かされている。妊孕性温存に対する公的助成が強く望まれているが、限られた財源からの公的助成に対する国民の理解を広く得るためには、①指針やガイドラインの策定、②施設要件の策定と施設登録、③予後や妊娠成績を追跡するための患者登録システムが必要と思われる。前述のように既に①は達成されており、②についても女性の妊孕性温存で

表1 ドイツ・スイス、オーストラリアおよび日本におけるがん・生殖医療体制の比較

|                  | ドイツ                           | スイス                           | オーストラリア  | 日本          |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------|
| 卵子凍結にかかる費用（万円）   | 36                            | 60                            | 70 – 105   | 20 – 40     |
| 卵子凍結に対する公的助成     | なし                            | なし                            | あり<br>39 万円                                      | なし※※        |
| 卵巣組織凍結にかかる費用（万円） | 6                             | 36                            | 44 – 70  | 60 – 80     |
| 卵巣組織凍結に対する公的助成   | なし※                           | なし                            | なし   | なし※※        |
| 症例登録システム         | あり<br>妊孕性温存症例のみで、<br>追跡はできない。 | あり<br>妊孕性温存症例のみで、<br>追跡はできない。 | あり<br>妊孕性温存症例だけでなく、<br>全ての若年がん患者<br>を対象とし、追跡も可能。 | 2018 年に発足予定 |

※公的助成は得られないが、卵巣生検手術として保険でカバーされる。※※滋賀県、京都府など一部の自治体を除く。

は達成されているが、精子凍結に関しては進んでいないのが現状である。湯村らによると2015年に92施設で820件の精子凍結が行われたと報告されているが<sup>10)</sup>、男性の妊孕性温存体制の確立が喫緊の課題である。③に関しては、FertiPROTEKTやAOFRを参考に、わが国独自のがん・生殖医療登録システム（Japan OFR: JOFR）を構築していくことが必要と思われる。日本産科婦人科学会では、不妊症女性に対する全ての生殖補助医療（年間約40万件）を対象としたオンライン登録システムを確立しているが、現時点では卵巣組織凍結と精子凍結は対象となっていない。この対象を若年がん患者にも広げていくことも選択肢の一つとなり得るが、JSFPでは2018年中のJOFRの稼働を目指しており、日産婦ART登録システムとの連携を図るとともに、National Clinical Database (NCD) や日本小児血液・がん学会データベースなど腫瘍登録システムとの連携を企図している。

## おわりに

がん・生殖医療において先進的な取り組みが行われているドイツ・スイス・オーストリア3国やオーストラリアでも、妊孕性温存にかかるコストは重要な問題であり、各国の医療保険体制等に即した様々な工夫や努力が重ねられている。海外のがん・生殖医療体制も参考にして、わが国独自のがん・生殖医療が発展していくことが望まれる。

## 謝辞

本研究は、平成28年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業「若年がん患者に対するがん・生殖医療（妊孕性温存治療）の有効性に関する調査研究」の助成を受けて施行された。

## 引用文献

- 1) von Wolff M, Montag M, Ditttrich 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, 284: 427–435, 2011.
- 2) Germeyer A: Registerdaten 2015 Fertiprotekt. 2016: [https://static1.squarespace.com/static/560a328fe4b0e8c4f373857e/t/57206c853c44d81ea19e790b/1461742728020/registerdaten\\_fertiprotekt\\_2015.pdf](https://static1.squarespace.com/static/560a328fe4b0e8c4f373857e/t/57206c853c44d81ea19e790b/1461742728020/registerdaten_fertiprotekt_2015.pdf).
- 3) von Wolff M, Capp E, Jauckus J, et al: Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 199: 146–149, 2016.
- 4) Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al: Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. Hum Reprod, 31: 2031–2041, 2016.
- 5) Anazodo AC, Gerstl B, Stern CJ, et al: Utilizing the Experience of Consumers in Consultation to Develop the Australasian Oncofertility Consortium Charter. J Adolesc Young Adult Oncol, 5: 232–239, 2016.
- 6) Anazodo AC, Stern CJ, McLachlan RI, et al: A Study Protocol for the Australasian Oncofertility Registry: Monitoring Referral Patterns and the Uptake, Quality, and Complications of Fertility Preservation Strategies in Australia and New Zealand. J Adolesc Young Adult Oncol, 5: 215–225, 2016.
- 7) 青野文仁：【化学療法/造血細胞移植における不妊対策】卵子凍結保存に関する現状。血液フロンティア, 22: 1829–1838, 2012.
- 8) Kyono K, Hashimoto T, Toya M, et al: A transportation network for human ovarian tissue is indispensable to success for fertility preservation. J Assist Reprod Genet, 34: 1469–1474, 2017.
- 9) Rosendahl M, Greve T, Andersen CY: The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. J Assist Reprod Genet, 30: 11–24, 2013.
- 10) 湯村寧, 太田邦明：男性 AYA 癌患者における治療前精子凍結実態調査ならびに、血液内科施設への精子凍結に関するアンケート調査。2017: <http://www.marianna-u.ac.jp/file/houjin/news/h28kosodatekekka.pdf>.



—原著論文—

# 乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程における女性の生き方

## — 受精卵凍結保存の意思決定過程に焦点をあてて —

Female Perspectives in Decision Making Process of Breast Cancer Survivors  
Regarding Fertility Preservation

— Focusing on the decision-making process of cryopreservation of fertilized eggs —

高橋 奈津子

Natsuko Takahashi

聖路加国際大学

St. Luke's International University

### 抄録:

【目的】乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程のうち受精卵凍結保存に至るまでの女性の生き方に焦点をあてて記述することである。

【方法】本研究は現象学的アプローチによる質的記述的研究である。研究協力者は妊孕性温存をすることを意思決定した30代～40代前半の既婚の乳がんサバイバー4名。手術後、補助療法中あるいは治療が終了しており、診断後半年以上経過している人とした。面接は1回約1時間、2～3回の面接を行い、ハイデガーを理論前提とし、Giorgiの現象学的アプローチに基づき分析した。聖路加国際大学研究倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程における女性の生き方は自らの遺伝子を受け継ぐ子どもを自ら産み育てる生き方ができる可能性をめぐる、その可能性をどのようにとらえ、どのように向き合っているかを決めていく体験であった。本研究では、自らの遺伝子を受け継ぐ子どもを自ら産み育てる生き方ができる可能性を産む性と定義した。乳がんサバイバーの妊孕性温存(受精卵凍結保存)に関する意思決定過程における女性の生き方 1) 産む性の低下を意識する 2) 産む性を閉ざす 3) 産む性に覚醒する 4) 産む性の保持にかけるという4つのテーマが見出された。またこれらの存在了解の変化は短期間におこり感情の大きな揺れを伴っていることが特徴であった。

【結論】妊孕性温存(受精卵凍結保存)の意思決定過程における女性の生き方を支援する看護として、生殖年齢特有の課題をもつ可能存在として関わること、存在了解の変化に伴う感情の揺れを理解し寄り添うことが求められる。

キーワード: 乳がんサバイバー、妊孕性温存、意思決定

## I. はじめに

近年、がん診断・治療の進歩による生存率の上昇に伴い、以前は子どもをもつことをあきらめざるをえなかった状況から高度生殖医療技術をがん治療と調整しながら実施することが可能となった。このようにがん・生殖医療の進歩に伴い、乳がんサバイバーの育児希望やその可能性を現実的に考え、対応すべき時代となっている。そこで米国では2006年アメリカ臨床がん学会(ASCO)により、がん患者の生殖医療の保護に関する推奨ガイダンス<sup>1)</sup>(2013年改訂)が発表され、がん患者の生殖医療についてoncofertilityという学際分野が提唱された。日本でも2006年がん患者

のためのリプロダクション外来がはじめて開設され、2012年に日本がん・生殖医療研究会が発足し、国内におけるこの分野の研究、実践の発展が期待されている。

このような状況から乳がんサバイバーは、がん治療上の選択に加え、女性にとって大きなライフイベントである妊娠・出産に関する妊孕性温存の選択にも並行して取り組まなくてはならない状況が生じている。妊孕性温存に関する選択は、本人のみならず、パートナーや家族にも波及する問題であり、背後にある様々な人の価値観、法的问题、宗教、文化的背景やがん患者であることから生じる倫理的問題も絡み、その意思決定の様相は複雑であると考えられる。生殖年齢にある乳がんサバイバーは、子ども



をもつこととがん治療のはざまに様々な希望、葛藤を抱えながら闘病していると考えられる。

そこで本研究では、妊孕性温存の選択に関して、特に迷いが生じやすいと考えられる30代～40代前半の既婚の乳がんサバイバーを対象とし、妊孕性温存に関する意思決定のうち、受精卵保存に至るまでの女性の生き方に焦点をあてて記述し、看護の示唆を得ることを目的とした。

## Ⅱ. 用語の操作的定義

妊孕性温存に関する意思決定過程：生殖年齢にある乳がんサバイバーが自らの生殖に関する価値や考えを模索しながら、がん治療と並行して妊孕性温存を選択するか否かを検討する過程と受精卵の移植を現実的に検討する過程。

女性の生き方：結婚、妊娠、出産、子育てという生き方にとらわれず、自分らしくあろうとする生き方。

## Ⅲ. 研究方法

### 1. 研究協力者

がん治療による妊孕性への影響及び妊孕性温存の方法について医師より説明を受け妊孕性温存をすることを意思決定した30代～40代前半の既婚の乳がんサバイバー。診断後半年以上経過し、手術後、補助療法中あるいは治療が終了しており、主治医から研究参加が可能と判断され、研究への参加に同意が得られた者とした。

### 2. データ収集方法

研究協力者の了解に基づき、面接調査を2～3回実施した。がんと診断されてから妊孕性温存をするかどうかを決めるまでの経緯とその時々で女性として感じたこと、考えたこと、妊孕性温存の意思決定に関する思いについて研究協力者が

体験している内容が十分に自由に語れるように傾聴した。インタビュー内容は了解を得て録音し逐語録を作成した。データ収集期間は、2015年2月～2015年8月であった。

### 3. データ分析方法

逐語録全体を繰り返し読んで、語られた意味と文脈から、妊孕性温存に関する意思決定の体験に関わる場面を分析単位とし、Giorgiによる現象学的アプローチ<sup>2)</sup>に基づき、特に女性の生き方に関する体験を最もよく表す表現を用いて個々に記述した。その後、個別の記述から、共通する体験を統合し、テーマごとに記述した。尚、現象学、がん看護を専門とする教員のスーパービジョンを受け分析をすすめた。

### 4. 倫理的配慮

本研究は、研究協力者の個人的な体験・価値観の実際に迫るため、意思決定の自由、プライバシーの保護など十分な倫理的配慮のもと実施した。本研究は、聖路加国際大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。(承認番号：14-057)

## Ⅳ. 結果

### 1. 研究協力者の概要

本研究の協力者は4名の女性である。表1に研究協力者の概要を示す。

### 2. 妊孕性温存(受精卵凍結保存)に関する意思決定過程における女性の生き方

乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程における女性の生き方は、自らの遺伝子を受け継ぐ子どもを産み育てる生き方ができる可能性をめぐって、その可能

表1 研究協力者の概要

|   | 年齢<br>診断時(面接時) | 婚姻状況        | がん治療の種類                      | 特 徴   |
|---|----------------|-------------|------------------------------|---|
| A | 34歳<br>(38歳)   | 既婚<br>(30代) | 乳房温存術<br>化学療法<br>放射線療法       | ・高度生殖医療の体験あり<br>・月経周期とがん治療との調整上、生殖医療医を受診後1時間程度で妊孕性温存をするかどうか決める必要があった                              |
| B | 40歳<br>(44歳)   | 既婚<br>(20代) | 乳房全摘出術・再建術<br>化学療法<br>ホルモン療法 | ・流産歴(3回)あり<br>・キャリア志向<br>・高度生殖医療には抵抗感があった<br>・母親から年齢を指摘され、妊孕性温存を反対される                             |
| C | 35歳<br>(39歳)   | 既婚<br>(20代) | 乳房全摘出術・再建術<br>化学療法<br>ホルモン療法 | ・キャリア志向<br>・35歳になったら不妊治療をすればよいと考えていた<br>・子どもを先延ばしにしてきたことに自責感がある                                   |
| D | 35歳<br>(38歳)   | 既婚<br>(30代) | 乳房温存術<br>化学療法<br>ホルモン療法      | ・結婚後、約1年でがん診断<br>・高度生殖医療には抵抗感があった<br>・生殖医療医の受診は手術の1週間前であり、妊孕性温存はしないと決めるが、手術後化学療法が必要となったところで、再検討する |

性をどのようにとらえ、どのように向き合い生きていくのかを決めていく体験であった。そこで、本研究では、自らの遺伝子を受け継ぐ子どもを産み育てる生き方ができる可能性を【産む性】と定義づけ、4名の研究協力者の共通体験のテーマを【産む性】という用語を用いて命名した。4名の研究協力者の共通体験から、がん診断以前から妊孕性温存(受精卵凍結保存)に関する意思決定過程における女性の生き方について【産む性の低下を意識する】、【産む性を閉ざす】、【産む性に覚醒する】、【産む性の保持にかける】という4つのテーマが見出された。

### 1) 産む性の低下を意識する

研究協力者らは、がん診断以前、結婚したらいずれ子どもを産み母親になれるものだとは漠然ととらえており、自分たちが産む性を有していることは当たり前ととらえていた。Bさん、Cさんは、20代で結婚したが、キャリアを優先し子どもをもつことは先延ばしとなっていた。Aさん、Dさんは30代になってからの結婚であり、30代の3名は、35歳という年齢を妊娠率が低下する目安と考えていた。Aさんは高度生殖医療を試みたがうまくいかなかったという経験から、Bさんは3度の流産体験と40代になったことから妊娠・出産をすることは難しくなっていることは認めていた。このように研究協力者らは、年齢、結婚時期、仕事へのコミットメント、妊娠経験、不妊治療の経験など異なっていたが、全員、産む性は有してはいるが、年齢による妊娠・出産の可能性が低くなっていることを意識しはじめていた。

### 2) 産む性を閉ざす

【産む性を閉ざす】とは、がんの診断や治療状況により、妊娠・出産子どもをもつ可能性がなくなってしまったととらえる体験であった。本研究の研究協力者らは自分が、思いがけず若くしてがんになったことに衝撃を覚え、自分の生命の危機を実感していた。この時点では、がん治療によって妊孕性が影響をうける可能性があるということまで理解しているわけではなく、あくまでがんが死をもたらす可能性がある病気であるという認識やがん治療に要する期間と治療後の自分の年齢を見すえたときに、がん治療後に子どもをもつことを絶望視していた。Aさんは、がんの診断を受けたときに「天地がひっくりかえるような」気がするほどショックを受け、「がんのことで頭がいっぱいとなりその時点ですでに子どものことには意識が向かなかった」と述べ、Bさんもがんの診断により自分の人生から子どもをもつという希望が「自動的に消された」と述べていた。Cさんは、ホルモン陽性の乳がんが診断されたことで、排卵誘発剤を使用する不妊治療ができないう思い込み、もう子どもをもつことができないと絶望した。Dさんは、子どもへの気がかりを医師に伝えたところ、がん治療中に妊娠できても中絶することになると言われショックを受けたが、その後、関心事は自分のがんのことへと移行し、子どものことは一旦、棚上げした。しかし手術後、化学療法が必要となり、あらた

めて妊孕性喪失の危機感を覚えた。このように、がん診断時から子どものことはあきらめる、もうないと思い込んでしまう場合と、診断時に子どもへの関心が一旦高くなるが、がんに対する関心の方が強くなり子どものことを考える精神的余裕がなくなる場合があった。時期や状況は、研究協力者らにより異なる面はあるが、がんが診断されたことにより自分の命と妊孕性喪失の危機感から自ら産む性を閉ざすという体験は共通していた。

### 3) 産む性に覚醒する

【産む性に覚醒する】とは、がん診断後、妊娠・出産、子どもをもつ可能性を絶望視したが、妊孕性温存の情報を機にまだその可能性を有していることを強く意識する体験であった。がんが診断後、産む性を自ら閉ざした研究協力者らは、短期間のうちに疾患や治療に関する様々な情報に加え、妊孕性温存に関する情報を提示され、その意思決定が迫られた。妊孕性温存の情報は、死を意識させるがんに関する情報と異なり、研究協力者らにとって、希望、救いととらえられ、子どものいる未来を想起させていた。研究協力者らは、子どもを産み育てる生き方を失いかけたと思ったからこそ、あらためて自分の産む性を強く意識することになった。

妊孕性温存の情報により、Aさんははっと「我に返り」、がん診断以前、高度生殖医療に挑戦するほど子どもが欲しくて頑張っていたことを思い出した。Bさんも年齢的に「もう自分の人生に子どもはいない」とあきらめざるをえないととらえていたが、妊孕性温存の情報から、子どもをもつ可能性がまだ残されていると認識した。そして自分が産む性を有していること、がんになったとしても同世代の女性と同じようにまだその可能性を有していたと考えた。Cさんも同様に、「ホルモン陽性でも妊孕性温存を試すことができる」という情報により絶望から救われた」と述べた。Dさんのみ、妊孕性温存を提示された時期が、手術の1週間前という切迫した状況であったことや、不妊治療自体に抵抗感があったため、最初は、自分のがんが、化学療法の適応になるほど進行したものでないと信じ、妊孕性温存は自分にとって必要ではないと判断したが、術後化学療法をすることになり、妊孕性喪失の危機を感じると共に産む性を意識した。

研究協力者らは妊孕性温存を実施することで、子どもをもつ可能性が少しでも残されることに意味を見出していた。高度生殖医療に抵抗感があったBさん、Dさんも一転し、Bさんは「選択肢がある以上、やらないで後悔したくない、やれることはやりたい」と述べ、Dさんは、がんになり化学療法が必要になったことで産む性が奪われてしまう可能性が高いという「瀬戸際にたたされると少しでも可能性に残したい」という思いが生じた。」と述べた。同様に、Aさんは、「このまま何もせず可能性を閉ざすよりできるならやりたい」、Cさんは、「溺れるものはわらをもつかむ」という心境になっ

たという。特にCさんは、子どものことは、自分のことを優先してきたがゆえに生じてしまった状況であることから、子どもをもつために「自分ができることはなんだったしたい」と何もせずに妊孕性を失ってしまいたくないと考えた。

研究協力者らは、妊孕性温存の情報によって産む性に覚醒し、妊孕性温存を試みることによって、子どもをもつ可能性が少なくとも残されるという一点に駆り立てられるように気分を高揚させ、妊孕性温存について詳細な吟味をすることなく、飛びつくように妊孕性温存をしようとしていた。

#### 4) 産む性の保持にかける

【産む性の保持にかける】とは、妊孕性温存を試みることを決め、子どもを産み育てる可能性を保持しようとする体験であった。研究協力者らは紹介された生殖医療医から詳細な情報を聞いた。そこで妊孕性温存を夢のようにとらえていた研究協力者らも身体的負担、経済的負担、確率の低さなど妊孕性温存に伴う現実的な問題を認識し、高揚感から一気に葛藤、苦悩した。

まず、研究協力者らの家族は全員、本人の命を第一に心配し、がん治療が最優先であることを示していた。Aさんは、「子どもはほしいが自分の身体が最優先事項である」と述べており、この点で夫と見解が一致していた。Aさん夫妻は、採卵の準備のため、約1時間で決めなくてはならないという切迫した状況におかれたが、夫婦で、高度生殖医療を受けた経験をいかし、共に妊孕性温存をすることのメリット・デメリットを検討しており、Aさんは、「夫というパートナーと一緒に妊孕性温存について決めてくれたことがとても心強かった」という。Cさんは、子どもがいない状況は、自分のキャリア優先によるという自責感があったが、夫は子どものことは気にしないでよい、自分ができる協力はすると言ってくれたことに感謝した。Dさんの夫は、子どものいない人生もあると言ったが、最終的には、Dさんの「好きなようにさせてくれた」と述べていた。Bさんの夫は、妊孕性温存について特に何も言わなかったが、Bさんの意向に添ってくれている。このように、研究協力者らの夫は全員、夫自身の子どもをもつことの希望の度合いを特に伝えることはせず、最終的に本人の意向に沿ってくれていた。

この本人の命が最優先という意向は夫以外の家族も抱いていた共通の思いであり、そのために、特にBさんの母親は、年齢のこともあり、無理に妊孕性温存することに強く反対した。Bさんは母親の反対を受けたことで、現時点で子どもをあきらめてしまいたくないという思いをより強くし、母親と距離をとった。そして自分自身で妊孕性温存に伴うリスクや経済的負担を背負い、妊孕性温存に向かった。逆にCさんの家族は、子どもができないかもしれないという事態に直面し、憔悴しきったCさんの状況をなんとかしたいという思いもあり、妊孕性温存をすることに、積極的、協力的な姿勢を示し、Cさんは、周囲の人の支援をうけて妊孕性温存に向かっていた。

そして研究協力者らは全員、受精卵を凍結保存できたことに対し、安心感を抱き、妊孕性温存をするという意味決定をしたことを肯定的に受けとめ、がん治療にも前向きに取り組んでいった。

## V. 考察

生殖年齢にある乳がんサバイバーは、妊孕性温存に関する意思決定過程において自分の意思に関わらず、産む性に向き合わざるをえなくなり、産む性を有する自己をその都度、再解釈し存在していた。ハイデガーによれば、人間(『現存在』)は自らの世界にすまう『世界内存在』であり、常に自らの力ではどうしようもない状況に投げ出され(『被投』)ながらも、自分自身の可能性をみすえ、その都度、自己、他者、環境に関わり(『気遣い』)、自己について『存在了解』しながら生きる(『全投』)存在である<sup>3)</sup>としている。

そこで妊孕性温存(受精卵凍結保存)に関する意思決定過程の局面における乳がんサバイバーの女性の生き方についてハイデガーを理論基盤とし考察したのち、存在了解の変化と感情の揺れ、看護への示唆を述べる。

### 1. 妊孕性温存(受精卵凍結保存)に関する意思決定過程の局面における乳がんサバイバーの女性の生き方

がん診断以前、研究協力者は、子どもをもつことが先延ばしとなっていた。これは、現代女性のライフコースが、多様となってきた<sup>4)</sup>ことで晩産化がすすんでいること(『公共性』)が影響していたと考えられる。研究協力者らは、『公共性』と自分の年齢、流産歴や不妊治療の体験、自己の妊娠・出産観に『気遣い』ながら、産む性の低下を意識しながらもいずれ母親として生きることができるとその可能性にむけて生きていたといえる。

しかし、研究協力者らは、がん診断により、自分の命と妊孕性喪失の危機という2重の深刻な状況におかれ、自分ではどうしようもなく産む性を閉ざさざるをえなくなったと考えられる。そしてがん治療過程で妊孕性温存を試みる事が可能となってきた現在、がん診断後まもない状況で、数年先の新たな命の誕生に関する妊孕性温存の情報を得ることができるようになった。そこで、研究協力者らは、がん治療後に子どもをもつことを考えてもかまわないという保証を得たと推察される。そしてその情報は、妊孕性温存に挑戦することにより、がん治療後に子どもをもつことができるという女性の生き方の可能性を拡げたと考えられる。そのため妊孕性温存の情報は、研究協力者らに希望や救いをもたらし、子どもをもつという未来へ急激に関心をむけさせ、産む性に覚醒したと考えられる。

その後、生殖医療医からの説明で、研究協力者らは、妊孕性温存に伴う現実的な問題や限界を知り、限られた時間の中で、妊孕性温存方法の妊娠・出産率、安全性、



経済的負担、高度生殖医療に対する自己の倫理観、周囲の人(家族、医療者、友人など)の意見<sup>5)</sup>などを『氣遣い』ながら、妊孕性温存を選択すべきかどうか苦悩し迷う。しかし最終的には自らの産む性を『氣遣い』、現段階で子どもをもつ可能性までもがんによって奪われたくないという強い思いが自分にあることを自覚し、産む性の保持にかけたのである。

このように妊孕性温存(受精卵凍結保存)までの局面では、乳がんサバイバーは、生命と妊孕性喪失の2重の危機に際し、妊孕性温存の意思決定が短期間のうちに課せられる『被投』された世界におかれ、感情的に揺さぶられ苦悩するが、自らの女性の生き方に向き合う機会を得て、妊孕性温存の情報、周囲の人、そして自らの産む性に『氣遣い』ながら、自分なりの女性の生き方の可能性を新たに見出し、その可能性に向かって生きていくこと(『企投』)できる『可能存在』であることが示された。

## 2. 存在了解の変化と感情の揺れ

受精卵凍結保存までの研究協力者らの産む性に対する『存在了解』は、産む性を閉ざす、産む性に覚醒する、産む性の保持にかけると短期間で大きく変化し、その変化には絶望、ショック、悲しみ、高揚感、期待、不安、葛藤など感情の大きな揺れを伴うことが特徴であった(図1)。産む性を閉ざすことに伴う感情の揺れは、がんに対する脅威や、子どもを産み育てる生き方に対する思い入れが強いほどその喪失感も深く絶望感や落胆が大きくなると考えられる。妊孕性温存の情報は、がん治療後の生を前提とした話であるため、産む性を閉ざしている時の落ち込みが

深く長びいている場合は、より希望や救いととらえられ、研究協力者らの気分をより高揚させる。その後、生殖医療医のもとで妊孕性温存に伴う現実的な問題や限界を知ることによって研究協力者らはその選択に悩み葛藤する。このように受精卵保存までの存在了解に伴う感情の揺れは、研究協力者らがおかれた状況や提供される情報の性質により上記のように引き起こされるのは、自然なことであると考えられる。

また本研究協力者らは、全員、セカンドオピニオン先で妊孕性温存の情報を初めて聞いていた。そのため、妊孕性温存の情報を得るまでに診断後1か月以上たっている人もおり、不妊の可能性を認識してから妊孕性温存の情報を得るまでの期間は、個人差があった。また産む性に覚醒することに伴う感情の揺れで問題なのは、妊孕性温存に対する期待度が高まりすぎた状態で生殖医療医を受診した場合の落胆の大きさにあると思われる。特に、がん医療とは別の生殖医療施設に紹介される場合は、緊張や不安も高く負担も大きいと考えられる。そのため、主治医からも、ただ生殖医療医を紹介するのではなく、妊孕性温存方法の概要と原疾患の治療に与える影響、妊孕性温存の時間的許容度などの基本的な情報は伝えておく必要はあるとされている<sup>6)</sup>。

## 3. 看護への示唆

生殖年齢にある女性は、就職、結婚、子どもをもつこと、職業継続などのライフコースの選択が課せられる年代にある。研究協力者らも子どもをもつという課題の分岐点で様々な悩み、葛藤し、時にアイデンティティの危機を感じながらもその過程を通して成長・成熟していく、その人生の通過

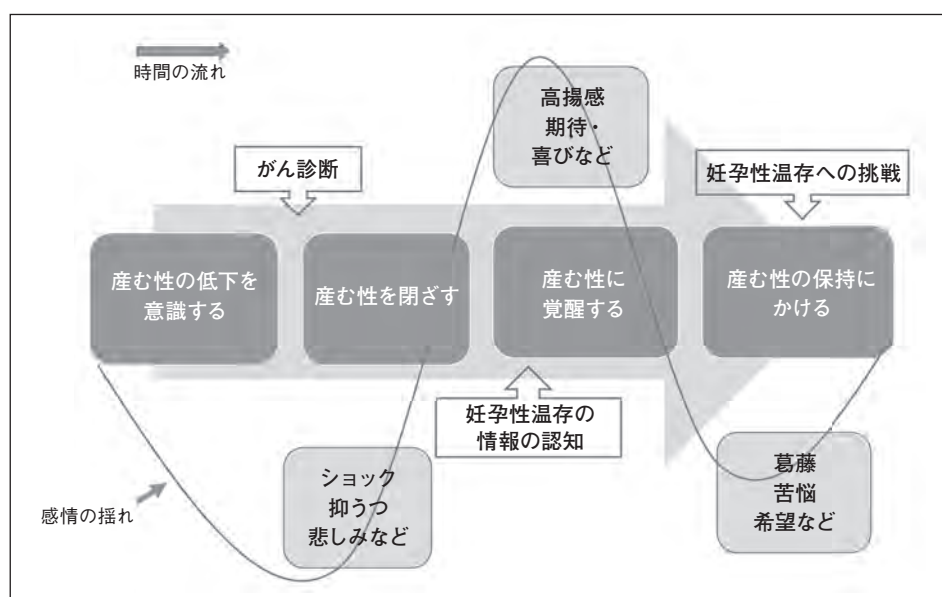


図1 妊孕性温存(受精卵凍結保存)の意思決定過程における存在了解の変化と感情の揺れ

点にある人たちであるといえる。若年女性がん患者にとって妊孕性温存の情報については関心が高いこともあり、看護師はがんになっても生殖年齢特有の課題をもつ女性として関与することが求められる。

また研究協力者らが、産む性の保持にかける『可能存在』として存在できたのは、妊孕性温存の情報が提供されたことが大きく影響している。しかし、最近の調査でもがん患者と医療者間での妊孕性の問題に関するコミュニケーション不足が指摘されており<sup>7)8)</sup>、特に、主治医は妊孕性温存の選択は、患者にストレスを与えるという認識がある<sup>9)</sup>という。確かに妊孕性温存の情報は混乱、葛藤を生じさせるが、医療者が一時的に患者を擁護するかのような姿勢でその情報を伝えないことは、その人の可能性を尊重していないことになる。そのため、看護師は生殖年齢にある乳がんサバイバーがどのような状況におかれても適切な支援があれば自らの可能性を見出し、選び取ってその可能性に向かっていくことのできる『可能存在』であることを前提に関わる必要があると考える。そして存在了解の変化に伴う感情の大きな揺れを慮り、生殖医療に何を求めているのかその期待や希望を理解し、寄り添う姿勢がまず求められる。また感情の揺れを不必要に大きく長引かなくするには、がん患者の生殖医療について相談ができる専門家としてナビゲーターという役割を担う看護師がいることが望ましいと考える。

## Ⅵ. 研究の限界と今後の課題

本研究協力者らは30代～40代前半の既婚の乳がんサバイバー4名と限られており、かつ、がん医療と同施設内にある生殖医療部門で、全員、受精卵凍結保存できた人たちであった。そのため、20代、未婚、乳がん以外の疾患、妊孕性温存を選択しなかった人、選択したが妊孕性温存ができなかった人への一般化は難しい。今後、対象を拡げてさらに研究をすすめる必要がある。

## Ⅶ. 結 論

乳がんサバイバーの妊孕性温存に関する意思決定過程(受精卵凍結保存)における女性の生き方について4名の研究協力者の共通体験から、【産む性の低下を意識する】、【産む性を閉ざす】、【産む性に覚醒する】、【産む性の保持にかける】という4つのテーマが見出された。

## 謝 辞

本研究にご協力くださいました研究協力者の皆様および調査施設の皆様に心より御礼申し上げます。また本研究のご指導を賜りました聖路加国際大学 林直子教授、伊藤和弘教授に心より御礼申し上げます。なお、本論文は、2017年度聖路加国際大学大学院看護学研究科に提出した博士論文の一部を加筆修正したものであり、第37回日本看護科学学会学術集会で一部発表した。また本研究はJSPS科研費(15K11643)の助成を受けた研究の一部である。

## 引用文献

- 1) Lee, S.J. et al.: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*; 24(18): 2917-2931, 2006.
- 2) Omery, A.: Phenomenology: A Method for Nursing Research. *Advanced in Nursing Science*; 49-63, 1983.
- 3) ハイデガー原佑, 渡邊二郎訳, 存在と時間: 中公クラシック, 2003.
- 4) 岡本祐子: 女性の生涯発達とアイデンティティ: 北大路書房, 2015.
- 5) Hershberger PE, Sipsma H, Finnegan L. et al: Reasons Why Young Women Accept or Decline Fertility Preservation After Cancer Diagnosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 45(1): 123-34, 2016.
- 6) 日本がん・生殖医療研究会: 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き. 金原出版. 5-19, 2014.
- 7) Loi K, Lau M, Loh SF, Tan YY, Hong GS, Chan MY, Tan AM: Attitudes toward fertility preservation in female cancer patients. *J Reprod Med.*, 55(9-10): 411-6, 2012.
- 8) Kubo A, Koido K, Sawada M et al: Survey on oncologists-provided information on treatment-related infertility to breast cancer patients. *がんと化学療法*. 39(3): 399-403, 2013.
- 9) Quinn GP, Vadaparampil ST, Fertility Preservation Research Group: Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients. *physician communication challenges. J. Adolesc Health*. 44(4): 394-400, 2009.

—原著論文—

# がん・生殖医療ネットワーク未整備地域における 妊孕性温存の取り組み

Fertility Preservation for Cancer Survivors in undeveloped areas of medical network  
for oncofertility

宮川 智子<sup>1)2)</sup>、奈良 和子<sup>1)2)</sup>、寺岡 香里<sup>2)</sup>、原田 竜也<sup>3)</sup>、川井 清考<sup>2)4)</sup>

Tomoko Miyagawa<sup>1)2)</sup>, Kazuko Nara<sup>1)2)</sup>, Kaori Teraoka<sup>2)</sup>, Tatsuya Harada<sup>3)</sup>, Kiyotaka Kawai<sup>2)4)</sup>

1) 亀田総合病院臨床心理室

1) Department of Clinical Psychology, Kameda Medical Center

2) 亀田総合病院生殖医療科

2) Department of Reproductive Medicine, Kameda Medical Center

3) 亀田 IVF クリニック幕張

3) Department of Reproductive Medicine, Kameda IVF Clinic Makuhari

4) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生殖機能協同学

4) Department of Comprehensive Reproductive Medicine, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

**抄録：** がん治療後の長期生存者の増加に伴い、若年がん患者の治療による妊孕性低下が課題となっている。亀田総合病院ではがん・生殖医療への取り組みとして、2005年精子凍結、2007年未受精卵凍結・胚（受精卵）凍結、2015年卵巣組織凍結を始めた。本論文では、2013年1月より2017年11月までの過去5年間に、医学的適応の妊孕性温存について患者からの問い合わせ、もしくはがん主治医からの依頼があった193症例（女性152症例、男性41症例）を対象とし問い合わせ件数の推移、妊孕性温存治療の有無を調査した。院内外を合わせた総問い合わせ件数は増加傾向にあり、院外からの問い合わせは2015年より毎年増加している。年次推移をみると特に女性の未婚患者が増加している。また、妊孕性温存を希望した患者は、女性48.9%（69/141）、男性82.5%（33/40）であった。

患者はがん告知による衝撃やストレスにより、がん・生殖医療の情報不足などの困難があると、妊孕性温存治療にたどり着く前に諦めてしまう場合がある。そのため、受診前からの丁寧な支援が必要である。亀田総合病院ではがん・生殖医療専門心理士が窓口となり、がん生殖医療テンプレートにより簡単な問診を行った後、カウンセリング、外来の受診予約までを一括管理している。また、がん治療施設医師や若年がん患者が妊孕性温存治療に関して情報を得やすいようにホームページやYouTubeを用いた情報発信をしている。

今後、千葉県でも地域がん・生殖医療ネットワークの発足が必要と考えるが、包括的なカウンセリング・診療情報提供を行う妊孕性温存治療への取り組み、Webを通じた情報提供は有用な方法と考える。

**キーワード：** がん・生殖、妊孕性温存、がん・生殖医療専門心理士、がんサバイバー、医療連携ネットワーク

## 緒 言

がんは1981年より本邦の死亡原因の第1位であり、総死亡の約3割を占めている。一方で、治療技術の進歩による治療成績の向上等により、がん患者の5年相対生存率は約6割にまで向上している<sup>1)2)</sup>。がん治療後の長期生存者が増加していることを受け、がんサバイバーシップの概念

が広く認識され、治療中および治療後においても生活の質を高く保ち、より豊かな人生を追究することに焦点が当てられるようになった。2006年がん対策基本法が施行され、患者のニーズに基づいたがん対策が推進され2015年6月には「思春期・若年成人(Adolescent and Young Adult: AYA)世代のがん対策」が取り上げられた。2006年にアメリカ臨床腫瘍学会(American Society of Clinical

受付日：2018年1月13日／受理日：2018年1月16日

著者連絡先：宮川 智子

亀田総合病院：〒292-8602 千葉県鴨川市東町929

電話：04-7099-2211(代表) E-mail：miyagawa.tomoko@kameda.jp



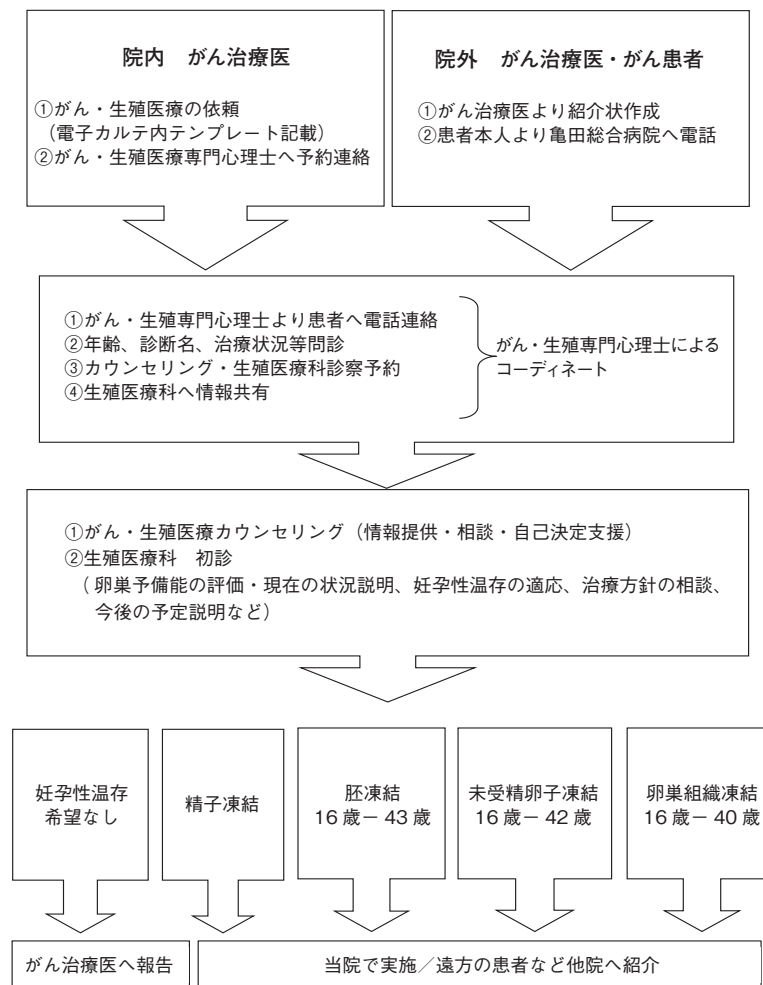


図1 院内がん・生殖フロー

Oncology: ASCO) はアメリカ生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine: ASRM) と共同で「若年がん患者に対するがん治療による不妊の可能性に関する情報提供と対策の検討、必要に応じた生殖医療専門医への紹介を推奨」している。2013年には改訂が行われ、医師だけでなく、看護師、心理士、ソーシャルワーカー等を含む全てのヘルスケアプロバイダーが患者に対応する必要性が明示された<sup>3)4)</sup>。

本邦では2016年より日本がん・生殖医療学会と日本生殖心理学会共同で、患者への妊孕性温存治療、がん治療寛解後の挙児希望の相談、妊孕性温存治療をしなかった患者の相談対応などがん医療及び生殖医療の知識を持ったがん・生殖医療専門心理士の養成・認定を行っており、がん・生殖医療の情報提供や心理的カウンセリングで重要な役割を担っている。また患者のカウンセリングには心理士だけではなく、がん腫瘍専門医、外科医、看護師、生殖専門医などの複数の医療専門職が早期に関与しがん治療や生殖医療に対する医学的問題について包括的な話し

合いを行うべきとされている。一部の都道府県では地域がん・生殖医療ネットワークが発足し、包括的なカウンセリング・診療情報提供を行っている。

千葉県では日本産科婦人科学会が承認する医学的適応の未受精卵子凍結・胚(受精卵)凍結を行う施設は3施設(2017年12月現在)であり、うち2施設が亀田総合病院・亀田IVFクリニック幕張である。3施設で症例ごとの情報交換やコンサルテーションを行なっているが、千葉県には明確な地域がん・生殖医療ネットワークが発足しておらず、がん治療施設医師や患者は情報を得ることが難しい。我々は2016年より、がん治療施設医師や若年がん患者が妊孕性温存治療に関して情報を得やすいようにホームページやYouTubeを用いた情報発信、そして、がん・生殖医療専門心理士がコーディネーターとなり対応している。この論文では当院におけるがん・生殖医療の問い合わせ件数、カウンセリング、妊孕性温存希望の有無を調査し、地域がん・生殖医療ネットワーク未整備地域における現状とがん・生殖医療専門心理士の治療への関わり方を検討した。

## 方 法

亀田総合病院ではがん・生殖医療専門心理士が窓口となり、現在の状況や希望など簡単な問診を行った後、カウンセリング、外来の受診予約までを一括管理している(図1)。

2013年1月より2017年11月までの過去5年間に、医学的適応の妊孕性温存について患者からの問い合わせ、もしくはがん主治医からの依頼があった193症例(女性152症例、男性41症例)を対象とし患者背景、問い合わせ件数の推移、妊孕性温存治療の有無を解析した。医学的適応による未受精卵子凍結・胚凍結・卵巣組織凍結の実施および本データの集積・解析は、院内IRBおよび日本産科婦人科学会の承認のもと、全ての患者から文章による承諾を得ている。

## 結 果

### I. 患者からの問い合わせ、受診機転

院内外を合わせた総問い合わせ件数は2013年20症例、2014年38症例、2015年41症例、2016年39症例、2017

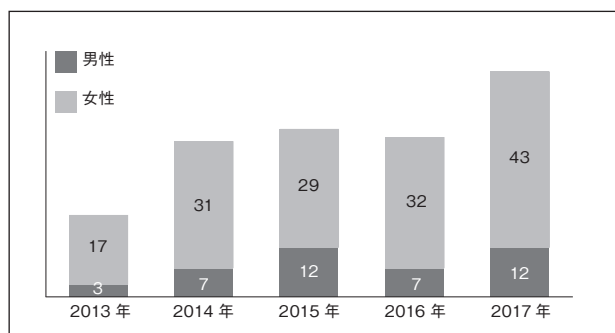


図2 総問い合わせ件数 年次推移

年55症例と増加傾向にあり(図2)、院外からの問い合わせは2015年より毎年増加している。問い合わせの患者属性を表1に示す。女性152症例、男性41症例であり、平均年齢は女性35.1±6.2歳(7～46歳)、男性31.3±10.4歳(15～58歳)であった。男女ともに30代が最も多く、次いで男性では20代、女性では40代が多かった。婚姻状況の割合は男性未婚70.7%(29症例)、既婚26.8%(11症例)、不明2.4%(1症例)、女性未婚50.7%(77症例)、既婚47.4%(72症例)、不明1.9%(3症例)であり、男女ともに未婚患者の方が多かった。患者の居住地域は千葉県59.1%、東京都16.6%、神奈川県6.7%と関東地域が多かったが、関東地域以外からの問い合わせも6.7%であった。

### II. がんの原疾患

問い合わせがあった患者の原疾患だが、女性では乳がん80.9%(123症例)、血液腫瘍7.2%(11症例)、男性では精巣腫瘍26.8%(11症例)、血液腫瘍17.1%(7症例)の順に多かった(図3)。婦人科腫瘍については、子宮癌1症例は他院より患者本人による妊孕性温存に対する問い合わせのみ、卵巣癌2症例のうち1症例は主治医からの問い合わせのみであった。卵巣癌のもう1症例は境界悪性腫瘍の再発の患者であり、患者・家族にがん主治医を含めて複数回の説明の上、院内の緊急倫理審査委員会での承認をとった上で、摘出卵巣からの未受精卵子凍結を行った。

### III. 妊孕性温存治療希望の有無

妊孕性温存を希望した患者は女性48.9%(69/141)、男性82.5%(33/40)であり、問い合わせ中、妊孕性温存希望した患者は男性が高かった。また婚姻状況別でみると、女性の場合は未婚51.9%(40/77)、既婚45.3%(29/64)と婚姻状況では妊孕性温存希望に差が見られなかった

表1 総問い合わせ患者背景

|                  |         | 女性                      | 男性                        |
|------------------|---------|-------------------------|---------------------------|
| 症例数              |         | 152                     | 41                        |
| 平均年齢             |         | 35.1 ± 6.2 歳 (7 ~ 46 歳) | 31.3 ± 10.4 歳 (15 ~ 58 歳) |
| 年齢別              | -19 歳   | 6 症例 (3.9%)             | 5 症例 (12.2%)              |
|                  | 20-29 歳 | 12 症例 (7.9%)            | 12 症例 (29.3%)             |
|                  | 30-39 歳 | 101 症例 (66.4%)          | 15 症例 (36.6%)             |
|                  | 40-49 歳 | 32 症例 (21.1%)           | 5 症例 (12.2%)              |
|                  | 50 歳 -  | 0 症例 (0%)               | 3 症例 (7.3%)               |
|                  | 不明      | 1 症例 (0.7%)             | 1 症例 (0.7%)               |
| 婚姻状況             | 未婚      | 50.7% (77 例)            | 70.7% (29 例)              |
|                  | 既婚      | 47.4% (72 例)            | 26.8% (11 例)              |
|                  | 不明      | 1.9% (3 例)              | 2.4% (1 例)                |
| 依頼元              | 院内医師    | 137 症例                  | 31 症例                     |
|                  | 院外医師    | 12 症例                   | 5 症例                      |
|                  | Web 検索  | 3 症例                    | 5 症例                      |
| 地域別<br>(上位3都道府県) | 千葉      | 85 症例 (55.9%)           | 29 症例 (70.7%)             |
|                  | 東京      | 28 症例 (18.4%)           | 4 症例 (9.8%)               |
|                  | 神奈川     | 12 症例 (7.9%)            | 2 症例 (4.9%)               |

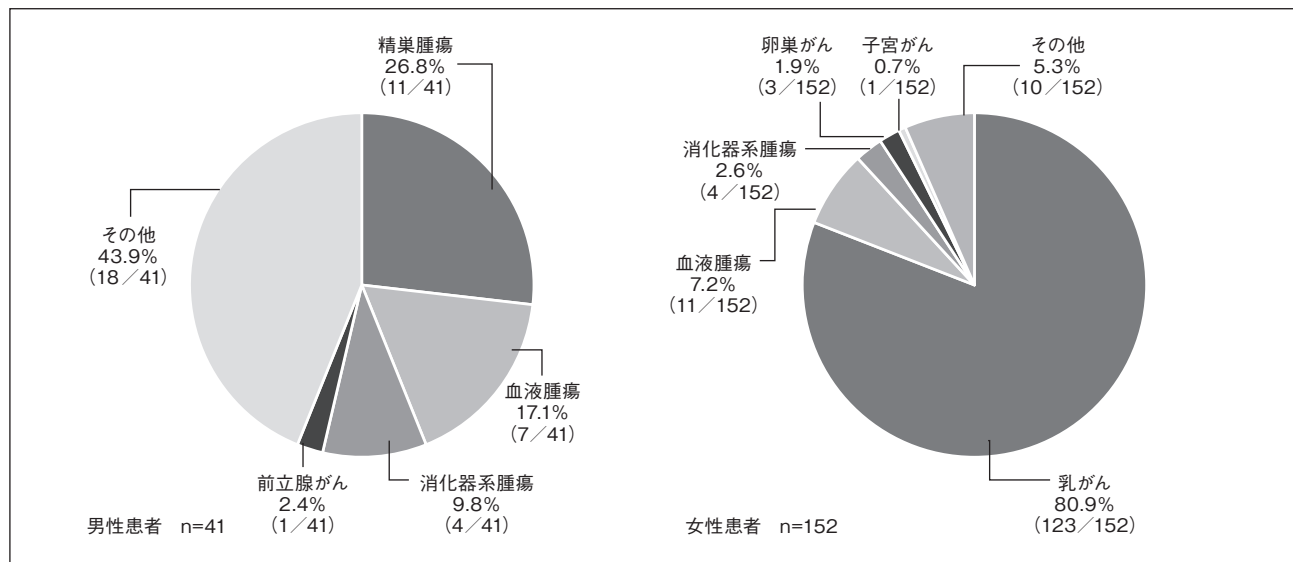


図3 がん原疾患の内訳

表2 妊孕性温存実施施設

|           | 当院 | 他院 |
|-----------|----|----|
| 精子凍結      | 25 | 2  |
| 未受精卵子凍結   | 17 | 13 |
| 未受精卵子+胚凍結 | 1  | 1  |
| 胚凍結       | 22 | 8  |
| 卵巣組織凍結    | 1  | 3  |

表3 妊孕性温存できなかった症例

|   | 性別 | 年齢 | 婚姻 | 疾患     | 治療状況     | 理由    |
|---|----|----|----|--------|----------|-------|
| 1 | 男性 | 22 | 既婚 | 胚細胞腫瘍  | 片側高位除睾術後 | 乏精子症  |
| 2 | 男性 | 39 | 未婚 | 直腸がん   | 治療前      | 無精子症  |
| 3 | 男性 | 25 | 未婚 | 白血病    | 化療後      | 無精子症  |
| 4 | 男性 | 39 | 未婚 | 精巣がん   | 片側高位除睾術後 | 無精子症  |
| 5 | 男性 | 15 | 未婚 | 悪性リンパ腫 | 化療後      | 精子無力症 |
| 6 | 男性 | 44 | 未婚 | 前縦隔腫瘍  | 治療前      | 無精子症  |
| 7 | 女性 | 35 | 未婚 | 乳がん    | 治療前      | 未熟卵   |
| 8 | 女性 | 37 | 未婚 | 乳がん    | 治療前      | 未熟卵   |
| 9 | 女性 | 35 | 既婚 | 乳がん    | 治療前      | 未熟卵   |

が、男性の場合は未婚93.1%(27/29)、既婚54.5%(6/11)と未婚の場合妊孕性温存希望する患者が多かった。

#### IV. 妊孕性温存治療結果

妊孕性温存を希望した患者のうち、温存治療の内容、温存できなかった理由を表2、3に示した。温存を希望した男性33症例のうち27症例(81.8%)は精子凍結ができ、6症例(18.2%)は凍結できなかった。できなかった理由は無精子症4症例、精子無力症1症例、乏精子症1症例であった。2症例はがん治療前であったが無精子症であった。当症例については担癌状態以前の精液検査を行った

ことがないため原因は不明である。女性患者の温存の結果については、温存を希望した未婚女性40症例中38症例(95.0%)は妊孕性温存(未受精卵子凍結30症例、未受精卵子凍結+胚凍結2症例、胚凍結3症例、卵巣組織凍結3症例)でき、2症例(5.0%)は未受精卵子凍結を試みるも採取卵が未熟卵のため凍結できなかった。既婚女性では29症例中28症例(96.7%)は妊孕性温存(胚凍結27症例、卵巣組織凍結1症例)でき、1症例(3.3%)は未熟卵のため凍結できなかった。

妊孕性温存実施施設は、精子凍結を行った27症例のうち当院25症例、他院2症例、未受精卵子凍結30症例の



うち当院20症例、他院10症例、未受精卵・胚凍結2症例のうち当院1症例、他院1症例、胚凍結30症例のうち当院22症例、他院8症例、卵巣組織凍結4症例のうち当院1症例、他院3症例であった。当院の妊孕性温存治療の臨床研究は東京医科歯科大学と合同で行い、カンファレンスなどを定期的に行っている。

## 考 察

亀田総合病院におけるがん・生殖医療の問い合わせ件数、カウンセリング、妊孕性温存希望の有無を報告した。現在、がん治療開始前の妊孕性温存に関する若年がん患者に対する情報提供は、がん診断から治療まで間に組み込まれる重要事項のひとつと考えられている<sup>5)</sup>。本邦では2012年日本がん・生殖医療研究会が設立され、若年がん患者に妊孕性温存治療に関する情報を提供しよう啓発を行ってきた。また、「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」、「乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版」<sup>6) 7)</sup>が発刊されたことにより医療者、患者の認知も向上してきていると考える。しかし、治療開始前に妊孕性温存に関する情報が伝えられていない若年がん患者は多く存在している。理由として①がん治療医の妊孕性温存に関する情報を伝える時間不足、②がん治療医の妊孕性温存治療に関する知識不足、③がん治療医が若年がん患者に対して妊孕性やセクシュアリティに関する情報提供を好まないこと、④患者の年齢やパートナーの有無、⑤がん治療医による妊孕性温存に関する情報の取得方法が困難であり、がん治療医ががん治療開始の遅延や患者に不安を与える会話を好まないこと、などが挙げられている<sup>5) 8) 9)</sup>。

また若年がん患者自身も限られた時間の中で、がんを容れ、がん治療についての情報収集や治療選択と並行して、妊孕性の低下や温存治療について決断しなければならず、動機づけの低さや知識の乏しさから、生殖医療科受診や妊孕性温存治療を受けることに不安や抵抗感がある場合が多い。

これらを踏まえ当院では、がん・生殖医療にがん治療医も若年がん患者も迅速に対応できるように、がん・生殖医療専門心理士が全ての問い合わせの窓口としている。がん治療医からの依頼や、院外の患者、医療関係者からの問い合わせは、連絡を受けたら心理士より患者に直接電話し、簡単な問診の後、カウンセリングと診察の日程・場所の調整を行う。現在のところ運用を開始して2年になるが特に大きな問題もなく運用できている。また、受診前の患者の不安を軽減し理解を促す目的で患者自身が事前にごん・生殖医療の情報を得やすくする取り組みを積極的に行っている。2016年から実際の検査や診察の様子をイメージしやすく、理解を促せるようにイラストや動画を用いてホー

ムページ上に、がん・生殖医療に関するコンテンツを充実させ、YouTubeで「がん治療を始める前に」という動画を閲覧できるようにした。この動画は2016年7月から2017年12月までに2,373回視聴されており、Web上での情報提供はがん・生殖医療の啓発にも役立っていると考えられる。

千葉県がん登録事業報告書(第21報)によると2013年に新たに診断されたがん患者は15-39歳で男性262件、女性543件と女性に多く<sup>10)</sup>、当院でも女性の問い合わせが多いことは当然であると考ええる。年間の当院への問い合わせ数は38-55人であり、これは千葉県の若年がん患者の約5%にすぎない。千葉県の他施設や東京都の施設で妊孕性温存の問い合わせを行なっている可能性、また癌の種類やステージにより妊孕性温存の適応がない可能性などを考慮しても、問い合わせを行っていない患者が一定数いることが考えられる。千葉県には明確な地域がん・生殖医療ネットワークが発足しておらず、がん治療医師や患者が情報を得る手段が少ないことが原因であると考えられ、地域ネットワークを確立する意義があると言える。

妊孕性温存実施の有無については男性の方が妊孕性温存率が高かった。理由としては、射出精子を凍結する精子凍結は精神的、身体的、社会的(費用など)負担が少ない治療であるためだと考えられる。

古井らの報告によると、カウンセリング後の男性の精子凍結は88% (22 / 25)、女性の妊孕性温存率は30% (17 / 56 : 胚凍結 11症例、未受精卵子凍結 2症例、卵巣組織 4症例) としている<sup>11)</sup>。当院と比較すると男性の妊孕性温存率は変わらないが、女性に関しては当院の温存率が高くなっている。患者属性が異なるため単純に比較できないが、がん・生殖医療専門心理士が早期に介入することにより、がん告知後の患者の精神状態をアセスメントし、理解度を確認しながら不足している医療情報の提供、状況整理を行い、患者の不安や混乱、焦りなど心理面にも対応でき、整理しながら意思決定の支援を行っていることが奏功している可能性も考えられる。

当院の妊孕性温存治療の臨床研究は東京医科歯科大学と合同で行い、カンファレンスなどを定期的に行っている<sup>12)</sup>。その結果、他院に紹介した27症例中8症例は東京医科歯科大学での実施となっている。近隣施設での妊孕性温存治療は患者の利便性、満足度も高く、千葉県での地域がん・生殖医療ネットワークの確立とともに都道府県を超えたネットワーク同士の連携も今後検討が必要と考える。

当院では、妊孕性温存後の生殖医療の再開時にもカウンセリングを行うことにしている。患者は治療前の自身の意思決定について、その後人生のあらゆる段階で向き合いながら、いつかまた自身の生殖の問題に直面化する時を迎える。妊孕性温存の有無に関わらず長期的に患者のライフステージに応じて心理支援をしていく必要がある。

## 結 論

がん患者のライフステージに応じた継続的な支援を行っていくため、がん治療施設と生殖医療施設どちらの施設でも、患者と患者を支えるパートナーや家族への支援を協働して行っていく体制の構築が肝要である。今後、千葉県でも地域がん・生殖医療ネットワークの発足が必要と考えるが、包括的なカウンセリング・診療情報提供を行うためにも、がん・生殖医療専門心理士を介した妊孕性温存治療への取り組み、webを通した情報提供は有用な方法と考える。

## 謝 辞

日本がん・生殖医療学会、学会誌編集委員の先生方へ厚く御礼申し上げます。

日本がん・生殖医療学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省:がん対策推進基本計画(第3期) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000181862.pdf> 2018.1.5アクセス
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス:最新がん統計 [https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) 2018.1.5アクセス
- 3) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 24(18) : 2917-2931, 2006.
- 4) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 31(19) : 2500-2510, 2013.
- 5) Linkeviciute A, Boniolo G, Chiavari L, et al: Fertility preservation in cancer patients: the global framework. *Cancer Treat Rev*. 40(8) : 1019-27, 2014.
- 6) 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2017年版. 金原出版社. 2017.
- 7) 日本がん・生殖医療学会 編. 乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版. 金原出版社. 2017.
- 8) Johnson RH, Kroon L.:Optimizing fertility preservation practices for adolescent and young adult cancer patients.*J Natl Compr Canc Netw*. 1; 11(1) : 71-7. 2013.
- 9) Salih SM, Elsarrag SZ, Prange E, et al: Evidence to incorporate inclusive reproductive health measures in guidelines for childhood and adolescent cancer survivors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 28(2) : 95-101, 2015.
- 10) 千葉県がん登録事業報告書(第21報) <https://www.pref.chiba.lg.jp/kenzu/gan/documents/gantourokuhoukoku21.pdf> 2018.1.5アクセス
- 11) Tatsuro Furui, Motoki Takenaka, Hiroshi Makino, et al: An evaluation of the Gifu Model in a trial for a new regional oncofertility network in Japan, focusing on its necessity and effects. *Reprod Med Biol*. 15(2) : 107-113, 2016.
- 12) 川井清考, 石川智則, 野中美幸ら: 当院における妊孕性温存の取り組み. *日本受精着床学会雑誌* 34(2) : 352-355, 2017.

—原著論文—

# がん・生殖医療における薬剤師の関わり

## Role of Pharmacist in Oncofertility

網野 一真<sup>1) 5)</sup>、六波羅 孝<sup>2) 4) 5)</sup>、三浦 篤史<sup>3) 4)</sup>、米村 雅人<sup>6)</sup>、鈴木 直<sup>7)</sup>

Kazuma Amino<sup>1) 5)</sup>, Takashi Rokuhara<sup>2) 4) 5)</sup>, Atsushi Miura<sup>3) 4)</sup>, Masahito Yonemura<sup>6)</sup>, Nao Suzuki<sup>7)</sup>

1) 諏訪赤十字病院薬剤部

1) Department of Pharmacy, Suwa redcross Hospital

2) 伊那中央病院薬剤科

2) Department of Pharmacy, Ina central Hospital

3) 相澤病院薬剤センター

3) Center of Pharmacy, Aizawa Hospital

4) 長野県病院薬剤師会学術委員会

4) Committee for Academic Research, Nagano Society of Hospital Pharmacists

5) 長野県がん専門薬剤師育成事業委員

5) Committee for Professional Development of Nagano JSCHPS-certified Oncology Pharmacist

6) 国立がん研究センター東病院 臨床研修支援部門

6) Department of Clinical Research, National Cancer center Hospital East, Japan

7) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学

7) Department of Obstetrics and Gynecology, St. Marianna University School of Medicine

**要旨：** 悪性腫瘍患者の10%は生殖年齢あるいはそれ以下の患者である、AYA世代 (Adolescent and Young Adult: 以下AYA) であり、種々の治療により性腺機能不全、妊孕性の消失、早期閉経等を生じる場合がある。そのため、将来の妊孕性に関わる正しい情報提供、患者支援とともに適切な治療選択が重要である。現在この領域では医師、看護師、臨床心理士等の医療スタッフが連携し、がん・生殖医療ネットワークの構築や情報提供等を行なっているが、薬剤師の関わりは希薄である。

今回、薬剤師におけるAYA世代悪性腫瘍患者への支援のあり方を検討するため、がん治療における妊孕性温存について長野県内の病院薬剤師への認知度調査を行なった。妊孕性に関する認知度は回答者全体の30.3%であり、妊孕性に関わる取り組みの実施率は3.9%と低値であった。しかし、77.6%の薬剤師が妊孕性に対する薬剤師の関わり的重要性を認識していた。今後、薬剤師もヘルスケアプロバイダーの一員として、がん・生殖医療における正しい知識を身につけるとともに、抗がん薬のリスクベネフィットの情報収集と評価を適切に行い、患者のニーズに沿った情報提供と適切な治療選択支援など、重要な役割を担っていく必要性が示唆された。

**キーワード：** AYA世代、妊孕性温存、情報提供、ヘルスケアプロバイダー

## 緒 言

昨今のがん治療の進歩・発展とその集学的治療によりがん患者の全生存期間は著しく向上してきている。それに伴いがんを克服した患者の治療後の生活の質 (Quality of Life: 以下QOL) にも目が向けられるようになってきた。若年患者に対するがん治療は、その内容により卵巣や精巣などの性腺機能不全をきたし、生殖臓器を失うことによる妊孕性消失を引き起こす場合がある。若年がんサバイバーが増えるとともに、がん治療後に生じる晩期合併症への理

解は徐々に深まりつつあるが、将来の妊孕性についてはまだ目を向けられていないのが現状である。悪性腫瘍患者の10%は生殖年齢あるいはそれ以下の患者であるAYA世代 (Adolescent and Young Adult) であり、がん克服後の妊孕性温存に対する重要性が再認識されてきている。現在、がん・生殖医療における妊孕性に関わる領域 (以下、本領域) では医師、看護師、臨床心理士、ソーシャルワーカー等の医療スタッフが連携し、がん・生殖医療ネットワークの構築や情報提供等を行なっている。

一方、がん領域における薬剤師の活動はレジメン管理か



ら、副作用軽減に向けた支持療法の提案やエビデンスづくり、薬剤師外来による患者支援等の業務が試行されている。長野県では、長野県地域医療再生計画事業の一環である「がん専門薬剤師育成事業」を2011年から5ヵ年行なった。年度ごとにテーマを決め、5大がんから緩和医療の講演会、無菌調製時に用いる閉鎖式器具についての実技研修会等を開催するなど、がん領域における研修会の企画・運営を行った。2015年には同事業で「がん化学療法を受ける若年患者に対する妊孕性温存方法の現状と生殖医療について」と題した研修会を行い、県内薬剤師への本領域の情報発信を行なった。

このような状況の中、我々はがん治療における妊孕性温存の部分についても薬剤師がその職能を発揮できる可能性があると考えた。そこで、がん治療における妊孕性温存について長野県内の病院薬剤師への認知度調査を行なったので報告する。

### 倫理的配慮

本研究は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」(厚生労働省)に従い、個人情報保護に十分に配慮して行った。

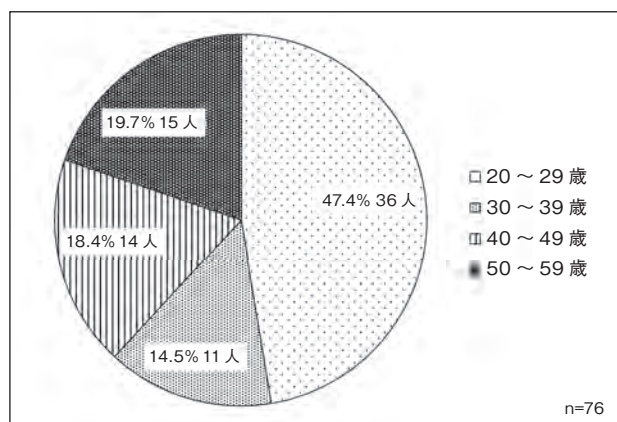


図1 回答者年代

## 方法

長野県内の病院薬剤師を対象として、がん治療と妊孕性に関するアンケート調査を行った。調査対象者は県内の病院に勤務している薬剤師であり、調査項目は①がん医療への関わりの有無、②本領域の認知度、③取り組み、④必要性の有無、⑤関わり方法についての5項目とした。

## 結果

124名の薬剤師にアンケートを配布し、76名より回答を得た(回収率は61.3%)。回答者の年代は20代が36名(47.4%)と半数を占めていた(図1)。調査項目に対する回答は以下の通りであった。①がん医療への関わりの有無:がん医療になんらかの形で関わっている薬剤師は27名(35.5%)であった(図2)。年代別でみると、年代の高い方ががん医療への関わりが多い傾向がみられた(図3)。②本領域の認知度:妊孕性温存という言葉を知っていると回答した薬剤師は23名(30.3%)であったが、がん医療従事者別でみると従事者では27名中19名(70.4%)と70%を超える一方で、非従事者では49名中4名(8.2%)と10%に満たなかった(図4)。③取り組み:取り組みを行なっていると回答

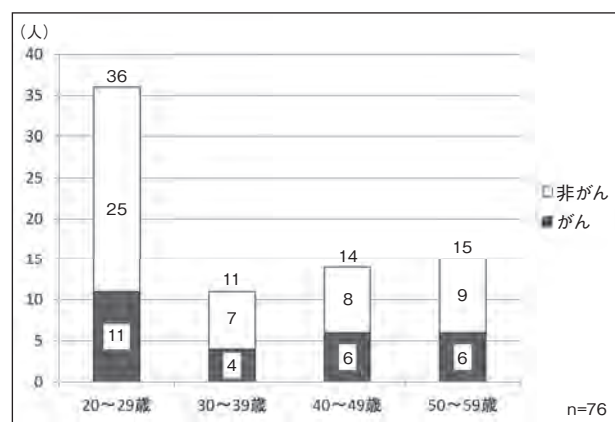


図3 年代別がん医療従事者の割合

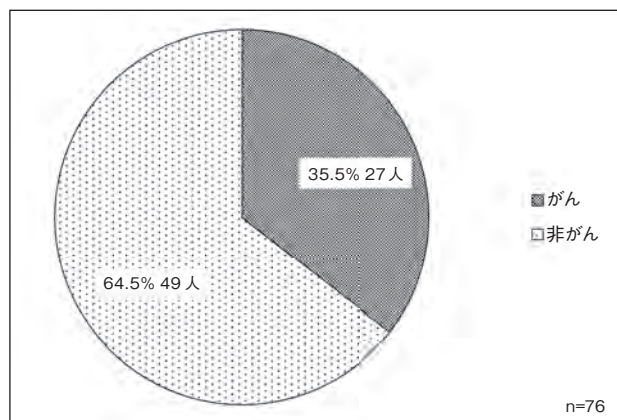


図2 がん医療従事者の割合

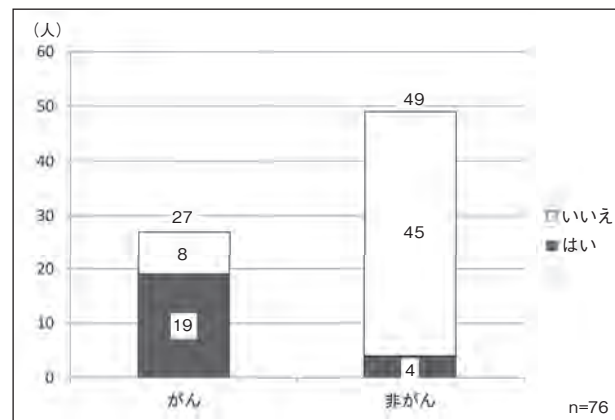


図4 妊孕性温存の認知度

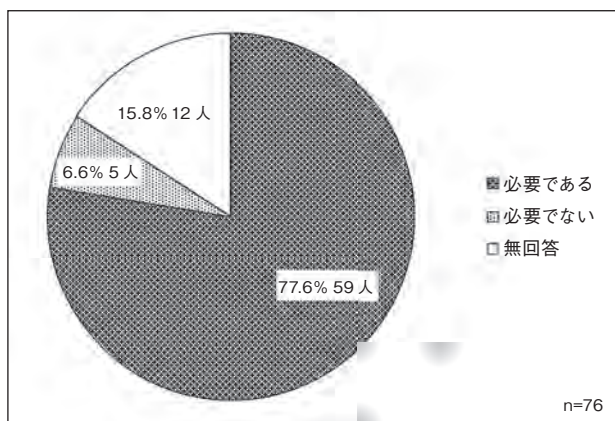


図5 妊孕性温存への薬剤師の関わりが必要性的の有無

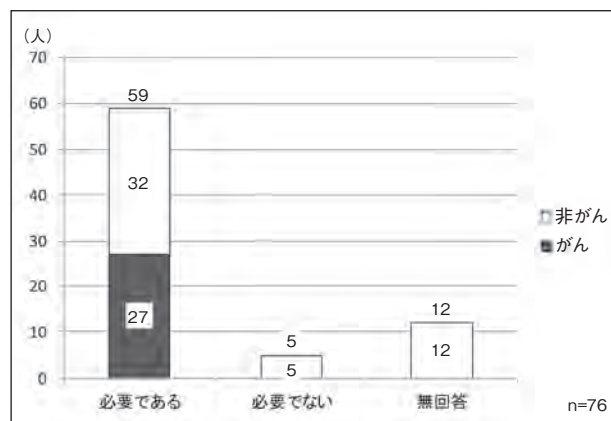


図6 がん医療従事者別必要性の有無

した薬剤師3名(3.9%)は全てがん医療従事者であり、取り組みの具体的内容は勉強会、研修会への参加であった。

④必要性の有無：本領域に対して薬剤師の関わりが必要だと回答したのは59名(77.6%)、必要でないと回答したのは5名(6.6%)、無回答は12名(15.8%)であった(図5)。がん医療従事者は27名全員が必要との回答であった(図6)。

⑤関わりの方：必要だと回答した薬剤師の関わりの方については、がん化学療法を受けている妊娠可能な患者への正しい情報提供と相談窓口対応、抗がん薬の生殖毒性に関する調査・研究などが挙げられた。不必要だと回答した薬剤師は、**本領域がどういうものかわからないため、本領域の正確な知識がないためといった理由が全てを占めた。**

## 考 察

がん患者の罹患数が相対的に増加をたどる中、乳癌など特定のがんについては、罹患年齢が若年化をきたしている。また血液疾患においては小児白血病やホジキンリンパ腫などで若年患者の割合も多い。このような状況の中、がん医療における生殖医療・妊孕性温存への対応が重要視され、海外では米国臨床腫瘍学会において2006年に妊孕性温存のガイドラインがまとめられた。翌2007年にはOncofertility Consortiumなどのネットワークが構築された。本邦でも2013年に日本がん・生殖医療研究会(日本がん・生殖医療学会の前身)が立ち上がり、地域医療連携や患者それぞれのネットワークが広がりを見せ、全国への啓発活動が続いている。さらに国の施策においても2017年に施行された第3次がん対策推進基本計画<sup>1)</sup>の中において、小児がん・AYA世代のがんへの対策が盛り込まれており、ここ10年以内のがん医療における本領域の関わりが必要度が急速に増してきている。一方、薬剤師の業務においてもチーム医療の一員として各領域での役割が拡大してくる中、がん医療においては、レジメン監査、薬剤管理

指導、無菌調製、副作用モニタリングと適切な支持療法の提案、薬剤師外来など、その活動が多岐にわたってきている。本領域においては、2012年に化学療法による妊孕性への影響に関する医療者の情報提供の検討<sup>2)</sup>という報告にて、AYA世代の患者に対する化学療法による妊孕性への影響に関する情報提供は必要であるという調査結果がまとめられ、日本臨床腫瘍学会、日本緩和医療薬学会等の各種学会にてシンポジウムが行われ、活発な議論の高まりをみせている。

今回の長野県内の病院薬剤師を対象としたアンケート調査では、がん治療における妊孕性温存の認知度は30.3%、取り組み実施は3.9%と高くはなかった。その取り組みについても妊孕性温存に関する勉強会、研修会への参加のみであり、実臨床における情報提供活動は認められなかった。しかし、その関わりの方については77.6%と多くの薬剤師が認識、共有をしていた。さらに、関わりを必要ないとした6.6%の回答者の回答理由についても、妊孕性温存についての内容が未知のものであることや正確な知識がないことが理由であったことから、薬剤師への啓発活動を続け、妊孕性温存に対する正しい理解を深めることにより、回答した全ての薬剤師が本領域においてなんらかの関わりが必要であると考えていることが示唆された。回答者の多くは非がん医療従事者が多くを占めているにも関わらず、本領域の必要性が認識されていることは意義あることと考えられる。2017年7月には、長野県病院薬剤師会学術委員会の企画、運営により、2015年の研修会規模を拡大した、「がん・生殖医療・妊孕性温存における薬剤師の関わり方について考える」をテーマに本領域の啓発的な研修会を実施した。

今後、薬剤師の本領域に関わる活動の方向性として、啓発活動を継続して行なうとともに、正しい知識を深めるための情報収集が必要と考えられる。2017年7月に日本癌治療学会から発刊された、国内初の妊孕性温存に関する診療ガイドライン<sup>3)</sup>をはじめとし、岩本らは薬剤師

が情報を得るためのツールを紹介している<sup>4)</sup>。その他、妊娠と薬情報センター『国立成育医療研究センター』パッケージインサート、米国医薬食品局 (Food and Drug Administration: FDA) 欧州製品情報概要 (Summary of Product Characteristics: SmPC)、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) 国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) 発がん性リスク一覧などが挙げられる。これらの情報を適切に評価するとともに、妊孕性を温存したいと望む患者へのアプローチが求められる。日本臨床腫瘍学会2018では、「がん治療に伴う妊孕性温存における薬剤師の役割」と題するシンポジウムにて、そのアプローチ方法が示される予定である。

AYA世代悪性腫瘍患者は、がん告知とともに治療開始までの限られた時間の中で、妊孕性温存に関わる重要な判断が迫られるため、必要な情報提供を適切なタイミングで行う必要がある。薬剤師も医療者の一員として、患者及びがん・生殖医療に関わるスタッフからのニーズを把握していきながら、本領域における薬剤師職能を発揮するための研鑽を積み、ヘルスケアプロバイダーの一員としての職責を模索していく必要がある。

## 利益相反

全ての著者は、開示すべき利益相反はない。

## 謝 辞

がん専門薬剤師育成事業で妊孕性研修会の企画・運営をご指導くださいました信州大学医学部附属病院 教授兼薬剤部長 大森栄先生、同研修会にご協力くださいましたがん専門薬剤師育成事業委員の先生方に深謝申し上げます。また、アンケートにご協力いただきました長野県の薬剤師の先生方に深く御礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) 第3期 がん対策推進基本計画 厚生労働省
- 2) 池内彩、内藤陽一、市田泰彦ら 化学療法による妊孕性への影響に関する医療者の情報提供の検討 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2012
- 3) 一般社団法人 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 金原出版株式会社
- 4) 岩本彩、米村雅人 薬剤師としてできるAYA世代がん患者のサポート 調剤と情報 Vol.23 No.13 2017.9