

日本がん・ Vol.2 No.1
2019
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.2 No.1 2019



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
第2号発刊に寄せて

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

人生はある日突然変わってしまうことがあります。順風満帆、前途洋々であったはずの人生が何かのきっかけで急変してしまうことがあるのです。普段我々は、そのようなことを意識しないで生活していると思いますし、あまり意識しすぎると明日の予定を立てることすら難しくなってしまうでしょう。しかしながら、“備え”として、ある程度のことを考えておくことは必要ではないでしょうか？ 天変地異や事故、病気、急な仕事の異動等々…。いつ起きるかわからないそれは、もしかしたら自分に降りかかってくるかもしれません。今や国民の2人に1人が“がん”に罹患すると言われている以上、がんなどの悪性疾患に襲われる可能性は十分に考えられるのです。AYA世代、それも小児期の子供たちにとっては、“性と生殖”はともすれば遠い存在かもしれません。性教育が不十分であればなおさらでしょう。

若い世代でがんなどに罹患し、そのための化学療法や放射線治療により、妊孕性を失ってしまうことがあり、そのような患者さんのために、妊孕性を温存する治療が“がん生殖医療”です。そして、我が国におけるがん生殖医療について議論し、情報を発信、医療従事者、ヘルスケアプロバイダのみならず、患者さんやそのご家族とともにこの治療について考えていくことを目的とした学会が「日本がん・生殖医療学会」だと考えております。がんなどの原疾患の治療だけでも大変な状況の中、将来の希望につなげるための治療であるため、それぞれの患者さんで対応は異なるかもしれません。原疾患の治療までの猶予が少ない中、妊孕性温存のための手法を選択、その治療に臨んでいくことは、患者さんご本人のみならず、そのご家族にも大きな負担となってまいります。その背中を後押しするのは、やはり正しい知識と正確、かつ最新の情報です。その一端を担っているのが本学会であり、そのための情報発信のひとつの場が、お手に取っていただいている「日本がん・生殖医療学会誌」です。

鈴木理事長の熱い思いで始まった本学会ですが、当初は鈴木理事長がよくおっしゃっている“手弁当の会”でありました。今でもまだまだ大きな学会ではありませんが、将来性のある今後発展していくことが間違いない学会であると信じておりますし、会員数も増加、本学会誌も今年で第2号となり、様々な知見についての多数のご投稿をいただきました。初代編集長として幸甚の至りです。がん生殖医療は多職種の方々の協力が必須の分野でありますゆえ、多方面からの話題が特徴的だと自負しております。今後もさらにご投稿をお受けしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

末筆ながら、査読にご尽力いただいた先生方、事務局の方々、さらに至らない私を支えていただいた太田邦明先生に感謝申し上げます。今後とも、日本がん・生殖医療学会誌をよろしくお願いいたします。

平成31年1月吉日

目 次

論 文

総説

妊孕性温存における心理支援と心理職の役割

Turbocharge of psychosocial care for fertility preservation: the role of clinical psychologists in Japan

..... 奈良 和子 7

原著論文

同一法人内施設における乳がん患者の原疾患治療、生殖医療ならびに周産期管理の連携システムについて

The Cooperative system of treatment for breast cancer, fertility preservation and perinatal management in our hospital

..... ダハール(眞田) 佐知子 12

原著論文

ヒトパピローマウイルス感染が妊娠成立に及ぼす影響についての検討

Influence of the human papillomavirus infection on pregnancy

..... 山口 和香佐 17

原著論文

市民公開講座『「がんサバイバーと里親・特別養子縁組」家族を作るもう一つの選択肢』を開催して
～アンケート結果報告と今後の展望の考察～

A Report of the Public Lecture titled “Foster care and adoption for young cancer survivors”

..... 杉本 公平 22

原著論文

妊孕性温存手術と化学療法後に自然妊娠した未熟奇形腫の一例～がん専門病院からの報告～

Successful pregnancy after fertility-sparing surgery followed by chemotherapy for immature teratoma.

～ A case report from Cancer hospital ～

..... 尾身 牧子 27

原著論文

がん生殖医療における卵巣刺激方法の変遷

The transition of ovarian stimulation in oncofertility

..... 林 裕子 31

原著論文

- 109例の卵巣悪性胚細胞腫瘍サバイバーにおける生殖アウトカムの検討
Reproductive outcomes of 109 malignant ovarian germ cell tumor survivors
..... 玉内 学志 36

原著論文

- 若年性卵巣明細胞癌における予後因子と妊孕性温存手術の影響：多施設後方視的調査研究
Effect of fertility-sparing surgery on young patients with clear-cell ovarian carcinoma: multicenter retrospective study
..... 吉原 雅人 40

原著論文

- 卵巣の良性疾患を含めた妊孕能温存について
Fertility preservation in women with non-oncological ovarian diseases
..... 新城 梓 44

症例報告

- 片側付属器摘出後の対側卵巣に境界悪性腫瘍が再発した未婚女性に対して妊孕性温存目的で手術中に超音波ガイド下に採卵を施行した1例
Ultrasound-guided laparotomic oocyte retrieval during surgery for fertility preservation in a case of tumor recurrence after a unilateral salpingo-oophorectomy
..... 伊藤 歩 49

症例報告

- 患者の妊孕性温存における黄体期ランダムスタートの有用性の検討
Usefulness about random-start controlled ovarian stimulation for emergency fertility preservation
..... 寺澤 恵子 54

症例報告

- 卵巣境界悪性腫瘍の腹腔鏡下付属器切除術時に、検体摘出バッグを用いて採卵をおこなった1例
Oocyte retrieval in a specimen retrieval bag at the time of laparoscopic resection of borderline ovarian tumor
..... 臼井 健人 59

—総説—

妊孕性温存における心理支援と心理職の役割

Turbocharge of psychosocial care for fertility preservation: the role of clinical psychologists in Japan

奈良 和子¹⁾、小泉 智恵²⁾、吉田 沙蘭³⁾、渡邊 裕美⁴⁾、林 美智子⁵⁾Kazuko Nara¹⁾, Tomoe Koizumi²⁾, Saran Yoshida³⁾, Hiromi Watanabe⁴⁾, Michiko Hayashi⁵⁾

1) 亀田総合病院 臨床心理室

1) Department of Clinical Psychology, Kameda Medical Center

2) 聖マリアンナ医科大学 医学部産婦人科学

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

3) 東北大学大学院教育学研究科

3) Graduate School of Education, Tohoku University

4) 大崎市民病院

4) Osaki Citizen Hospital

5) 三重大学病院

5) Mie University Hospital

抄録: 2013年のASCOガイドラインの改定、2018年の第3期がん対策推進計画や、がん診療連携拠点病院などの整備に関する指針などから、妊孕性温存への支援はオプションからマストへと移行している。本論では、妊孕性温存における心理職の支援と役割について概説した。妊孕性温存における心理支援は、アンメットメディカルニーズと言える。小児がん患者においては、子どもの発達、認知機能をアセスメントした上でのインフォームド・コンセント、アセントを取得することが適切であり、保護者との意向の調整、将来的に直面する妊孕性喪失についても考慮することが必要になる。成人のがん患者においては、適切な時期に正しい情報提供を行い、患者の精神的苦痛や葛藤などに対処しながら意思決定を助けることが必要である。そのために多職種で利用できる心理教育的意思決定支援ツールを開発し、臨床上で活用できるように研究を進めている。心理職は職域における柔軟性を生かし、患者と家族、医療者のトラスト関係を繋ぎ、多職種チーム医療の一員として活動できるよう、がん・生殖医療専門心理士の養成などに努めている。

キーワード: 妊孕性温存、がん・生殖医療専門心理士、心理アセスメント、心理支援、心理教育

緒言

2013年にASCO(米国臨床腫瘍学会)ガイドラインが改訂され、すべての医療者はがん患者と妊孕性低下のリスクについて話し合うこと、生殖に関する心配があれば、心理職に紹介することが推奨された¹⁾。また、国内においては2018年7月、厚生労働省よりがん診療連携拠点病院等の整備に関する指針が通知²⁾され、地域がん診療連携拠点病院の指定要件として、思春期・若年成人の生殖機能に関する状況や希望について確認し情報を提供すること、相談支援センターの機能としてがん治療に伴う生殖機能の影響や温存に関する相談対応を行うことが挙げられており、妊孕性温存への支援はオプションからマスト(必須)へと移行している。

前述の通り、妊孕性温存において心理職への相談が推奨されているが、本邦において心理職の役割について明確

となっていないため、本論で妊孕性温存における心理支援と役割について概説する。

小児がん患者の妊孕性温存における心理支援

患者が年少の場合、成人の場合には生じない特有の問題が何点かある。その中でも、子どもの認知機能の問題と意思決定権の問題を取り上げて論ずることとする。

(1) 認知機能の問題

小児がん患者にとって、妊孕性と治療時にリアルタイムで直面する課題ではなく、治療後の将来に向き合うことになる課題である。したがって、成人患者の場合よりも遠い先を見通しながら意思決定していくことが求められる。

小児がんの患者、すなわち乳児から思春期までの子どもは、身体面、認知面、社会面、いずれの側面においても目覚ましい発達をみせる時期にあり、一括りにして対応を

考えることは困難である。この中でも、認知面の発達の場合、妊孕性温存およびそれにまつわる心理支援を検討する際に重要となる。Piaget³⁾の認知発達理論において、12歳頃までの具体的操作期には自分が体験したことがある事柄について理解すること、それ以降の形式的操作期には自分が経験したことのない事柄についても論理的に思考したり推理したりすることが可能になるとされている。この抽象的な思考の発達に関連して、具体的操作期にある子どもは、病気と症状の関係や治療と病気のある程度理解することができるが、目に見えない器官や機能障害に関して理解するには限界があるとされている。一方で、形式的操作期にある子どもは、病因理解が進むだけでなく、現在の苦痛に加え、病気の経過や予後を想像し、将来についても心配するようになるとされている⁴⁾。患者に対して説明を行う際には、こうした子どもの発達について十分にアセスメントした上で、それに合わせて説明の内容や仕方を変えることが必要となるだろう。

(2) 意思決定の問題

医療者の負う義務として、適切な説明を行い、医療を受ける者の理解を得よう努めなければならないということが定められている(医療法第1条の4)。こうした法的義務を背景に、成人患者の場合、患者本人に対して説明が行われ、同意が得られることが基本となっている。しかし小児の場合、日本において未成年の間は、親権者をはじめとする法的な保護者が治療への同意について責任を持つことが多い。この根拠は、民法で親権者や未成年後見人に教育監護権が付与されていることにある(民法820条、同857条)。では、小児がん患者への妊孕性に関する説明や、妊孕性温存治療への同意は、どのように考えていけばよいのだろうか。

意思決定に関連する事項として、インフォームド・コンセント(Informed Consent; IC)がある。ICの成立要件のひとつとして、患者に同意能力(判断能力)があることがあげられるが、小児がん患者の場合、この同意能力の有無が議論となる。同意能力の有無については、単に年齢の区分によるものではなく、個々の患者に応じてアセスメントすることが求められており、その際には発達の要素と社会的要素の双方から熟考することが重要である⁵⁾。また同じ患者であっても、日常的な処置に対する同意能力と、より侵襲性の高い治療に対する同意能力とは、必ずしも同じ評価とはならないことに注意が必要である。妊孕性温存治療に関しては、現在の治療そのものによる侵襲に加え、将来的に直面する喪失についても理解、考慮することが必要になるため、患者の同意能力についてはより慎重な判断が必要になる。

患者に同意能力があると認められた場合、患者と保護者の意向が異なる際にはどのような判断が求められるだろうか。親子間で意向の相違が生じた場合の対応について、

臓器移植や宗教的輸血拒否についてはガイドラインがあるものの、妊孕性温存治療を含む多くの医療行為については、個別の判断となっているのが現状である。医療者がこの問題を扱う際には、子どもの認知機能を基礎とする同意能力だけでなく、患者と保護者双方の心理状態や意向の背景となっている理由についてもアセスメントすることが必要となる。例えば、孫を望みたいといった保護者自身の希望が、意向の不一致の原因になることが指摘されている⁶⁾。その上で、患者に十分な同意能力があると認められる場合には、患者の意向が尊重されることが望ましいだろうと考えられている⁷⁾。

なお、意思決定の問題と混同されがちであるが、保護者が意思決定を行う場合であっても、患者に説明をしなくてよい、ということにはならない。米国小児医学会では、学童期以下の子どもに関しては、決定能力および法的能力の限界をふまえ、consentではなくassentを取得することが適切であるとしている⁸⁾。加えて、抗がん治療中に年齢や認知機能を理由に十分な説明が行われなかった場合、説明の理解が可能になったと判断される時点で、フォローアップ外来等の場での説明が行われることが望ましいと考えられる。

成人がん患者の妊孕性温存における心理支援

挙児を希望する成人がん患者において、がん治療に伴う妊孕性低下や喪失の可能性と妊孕性温存方法について、適切な時期に正しい情報を提供することが重要である。がん治療を急ぐ場合や、がん治療が既に始まっている場合もあり、妊孕性温存の相談の際は、がん治療の方針や内容を確認する等、がん治療と生殖医療の医学的知識を持ち、患者を生物心理社会モデル(biopsychosocial model)の視点からアセスメントして相談・支援技術を持つ必要がある。

がん告知後の患者は精神的に不安定な状態^{9) 10)}であるため、情報提供の仕方には配慮を必要とする。がん治療医と妊孕性喪失の可能性や妊孕性温存の話し合いをしたことを覚えていなかった患者は一定数おり、患者の記憶想起のバイアスを除いた研究でも48%が思い出せなかった¹¹⁾という報告がある。患者は良い知らせ、悪い知らせどちらであってもできるだけ多くの情報を求めており、知識や情報を多く持っている患者は意思決定の葛藤が低いことが分かっている¹²⁾が、妊孕性温存の情報提供は複雑で、患者の病態、生殖機能の状態によって個別性が高いため、妊孕性温存診療後に不安などが喚起されてしまうことがある。精神症状、特に抑うつ¹³⁾や否定的感情は意思決定を左右する¹⁴⁾ため、心理的ケアを提供しながら患者の意思決定を支援する必要がある。

患者の意思決定を支援する際には、対面で患者の精神

状態をアセスメントしながら、がんと生殖の医療情報を整理して理解不足を補い、要点を整理して分かりやすく、リスクと共に可能性のある選択肢を確認することが求められる。分からないことを明確にし、どのようなことが分かれば考えられそうか、何について迷っているのか、患者が妊孕性温存について考える道筋を示すことが支援になる。妊孕性温存の知識、理解の不足は、がん治療の開始遅延やがん治療拒否などに影響する可能性もあるため、十分な時間をかけて患者の気持ちを整理し、患者とがん治療医とのコミュニケーションを促す。患者がより良い意思決定をするためには、データに基づいたエビデンス情報と患者自身や家族の気持ちや価値観等のナラティブ情報に加え、医療の不確実性を含めて考えていくことが必要である。そこには幾つもの葛藤が生じるため、患者1人で決められるものではない。

患者を支える家族も、患者と同様に心理的混乱や不安を抱えている。がんに直面した家族が病気について話すことを躊躇したり、控えたりする傾向があり、葛藤的な話題を避け曖昧な情報のやりとりによって患者の不安や抑うつが高まり、さらに家族も抑うつ的になるという悪循環が生じる¹⁵⁾。配偶者が心配を隠して患者に過保護に接するよりも、建設的に問題解決について話し合う方が患者の精神的健康や結婚満足度が高い¹⁶⁾と言われている。妊孕性温存についてオープンに話し合うことが、家族やカップルのQOLの向上に役立つと考えられる。

未婚がん患者でパートナーがいる場合は、パートナーとの関係性の親密さや安定性等を加味して考えなくてはならない¹⁷⁾。患者は、がんと妊孕性という危機に加え、カップル関係の問い直しという3重の困難を有する。既婚者であっても、婚姻関係が破綻する可能性も考慮する必要があるかもしれない。妊孕性温存について検討することが、パートナーとの別れに繋がる可能性も有するという認識を支援者が持つ必要があり、慎重な関係性のアセスメントと援助技術が求められる。

未婚がん患者は、将来の結婚、妊娠、出産について不確定要素が多いため、抑うつや不安が強まり、適切な対処行動が妨げられて意思決定が困難になりやすい¹⁸⁾。妊孕性温存について落ち着いて考え意思決定するためには、がんのショックや不安を緩和するレジリエンス(精神的回復力)を高めるような関わりが同時に求められる。さらに、患者自身が、がん罹患する以前から、妊娠、出産、子育てについてどのように考えていたのか、自身が成長する過程で思い描いてきた生殖に関する物語¹⁹⁾を再確認し、意思決定を支援する必要がある。妊孕性温存についてのカウンセリングを受けた人の方が、たとえ妊孕性温存をしないことを選択したとしても、より満足していたという結果²⁰⁾や、患者本人の意思だけでなく、家族・夫婦の意見の一致が意思決定に影響するという報告がある^{21) 22)}。妊孕性の意

思決定までのプロセスをどのように歩んだか、それを家族や医療者とどう共有していくかが、妊孕性温存の意思決定やがん治療後のQOLにとって重要な意義を持つと考えられる。

妊孕性温存における多職種連携

多職種チーム内で心理職はどのような役割を果たし、連携に寄与することができるのかについて検討する。チーム医療とは「医療に従事する多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提に、目的と情報を共有し、業務を分担しつつも互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供すること」と定義する²³⁾。がん・生殖医療の分野では、複数の診療科が患者・家族へ情報提供と意思決定に関わる。そのため、多種多様な医療スタッフが施設内外で連携を図りながら支援にあたることが必須となる²⁴⁾。

心理職は多職種連携の中で、すべての医療者が患者の心理社会的背景に配慮しながら、情報提供や診療ができるよう支援環境を整える役割も担っていると考えられる。具体的には、患者・家族からの同意を得た上で、心理職が個別の関わりの中で知り得た情報や心理アセスメント等について他の職種に伝え、橋渡しをすることである。患者が妊孕性温存についてどのような不安や希望を抱いているか、どのようなことを考え、悩みながら意思決定をしようとしているかといった患者の心理状態や葛藤、心理社会的背景を臨床の中でアセスメントしていく。電子カルテやカンファレンス等で患者の心理アセスメントを伝え、チーム内で患者の医学面だけでなく、心理社会的面も含めた理解をすすめていく。それにより各々の専門性や役割の中で、焦点を定めた対応が可能となると考える。

また、心理職は診察やインフォームド・コンセントの場に同席し、患者が医療者と自らコミュニケーションできるようエンパワメントする役割も果たす。患者と医療者が妊孕性に関して相談できるよう、診療科を超えて関係調整を図ることは、医療の中で第三者的な立場となる心理職ならではの支援と言える。

心理職は医学モデルのトレーニングを受けてきた他の職種と異なり、心理学モデルでの教育を受けてきた職種である。患者の生命のため、エビデンスや客観的な情報を重視する医学モデルと、「自分が病気になるとは思わなかった」「これからどうなるのか」と不安を抱え葛藤する患者・家族の間に立ち、医療者との関係を繋ぐことが、多職種連携における心理職の役割のひとつと考えられる。患者の心理アセスメントのみでなく、患者と家族の関係、患者と医療者との関係など医療の場全体をアセスメントする巨視的な視点も持ち、多くの関係性を繋ぎ、患者のより良い意思決定を支援することが求められる。

総合考察

一般的に、患者・家族・医療者ともに、妊孕性温存について正しい医療情報を認識することで、冷静な意思決定が可能となり、適切な医療行動ができるという見通しを持っている。しかし、妊孕性温存診療では精神的な苦痛や葛藤が生じやすく、さらに温存に関する家族間の意見の相違、それに伴う関係性の悪化などが生じることが多いため、意思決定や医療行動の前にこれら障壁への対処が必要となる。

がん治療による妊孕性低下は不可逆な場合もあり、適時に検討し妊孕性温存を実施する必要があるため、心理支援も正確な医療情報を機を逃さず提供する必要がある。そこでは、精神医療において行われることの多い定型化した心理療法の枠組みはそぐわず、患者が正確な医療情報を理解し、アンメットメディカルニーズや障壁に気づき対処できるような支援が求められる。このため、外来待合やベッドサイドなどで短時間話すことで気づきを促したり、障壁を乗り越えるためのヒントやワンポイント心理療法のような支援の提供が必要である。こうした傾向は妊孕性温存だけでなく、アンメットメディカルニーズが発生しやすい、様々な先端医療で求められている。

Boivin²⁵⁾は生殖医療における心理療法の潮流として、従来の心理療法の枠組みから脱し、アンメットメディカルニーズへの気づきと対処を促進する心理教育への重視を指摘している。国内でも厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業平成26～28年度「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」(研究代表者：鈴木直)²⁶⁾で、若年乳がん患者とその配偶者を対象として、がん情報と妊孕性の情報提供、気持ちの整理、意思決定支援を取り入れた心理教育プログラム【がん患者のための妊孕性温存の心理教育とカップル充実セラピー(OIPEACEセラピー)】を開発した。それによる介入がメンタルヘルスや夫婦コミュニケーションの改善をもたらすか、世界初の試みとして多施設合同で心理職と医師が協働でランダム化比較試験を行い介入効果を示した²⁷⁾。また、厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業平成29～31年度「小児・AYA世代がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の均てん化に向けた臨床研究」(研究代表者：鈴木直)で、若年成人未婚男性がん患者における精子凍結後の心理教育プログラムの効果評価研究、若年乳がん未婚患者における妊孕性温存の心理カウンセリングプログラム【心理エンパワメントカウンセリングチームによる立ち直りと意思決定心理カウンセリング(RESPLECT心理カウンセリング)】の効果評価研究に取り組んでいる。さらに、日本がん・生殖医療学会と日本生殖心理学会が共同で心理職の養成講座を開催し、がん・生殖医療専門心理士を認定している。医療知識と心理療

法を習得した心理職が現場に即して活動を展開することによって、患者・家族の妊孕性温存診療で一層役に立つことが期待される。

心理職が行う患者と関係者の心理状態の観察(心理アセスメント)は、心理検査に限らず、対象者の言動などを認知心理学や臨床心理学、精神医学などに照らし合わせ幅広くアセスメントをおこない、対象者に最適なコミュニケーションを提供し、理解や思考を深めることを助け、精神的安定を取り戻し、意思決定や医療行動を行えることを目的とする。その土台となるのは、心理学モデルであり、臨床心理学に基礎を持つ全人的な人間理解である。患者のその人らしさを理解し、その人に備わっている問題解決の力を信頼し、その力を発揮できるよう気づきを促したり援助したりすることである。

妊孕性温存においては、単に温存をするかどうかの意思決定に限らず、患者の心理やQOLを長期的な視野から俯瞰してアプローチする必要がある。がん・生殖医療におけるカウンセリングは5段階あり、①精神状態をアセスメントしながら情報提供を行う段階、②迷い・葛藤の表出を援助する段階、③意思決定を援助する段階、④がん治療中・自己決定後の迷いを援助する段階、⑤がん治療を終えて人生の再構築の段階である。こうしたプロセスは、必ずしも順番に進むものではなく、複雑に絡み合った過程を示す²⁵⁾。患者の相談時の段階と将来の方向性を複層的に捉え支援することも、心理職ならではのアプローチであると考えられる。

世界的に多職種チーム医療が推奨されており、妊孕性温存においても多職種チームで協働して情報と支援を提供し、患者・家族・医療者のトラスト関係を形成することが、医療を安全で速やかに遂行するために必要である。トラスト関係の形成のためには、①医療者の専門性や資格・能力、過去の実績だけでなく、公正でオープンな率直な態度を見せること、②患者・家族への関心や善意、配慮のあるコミュニケーションをすること、③患者・家族・医療者が価値を共有することが重要であると言われている。チーム活動では、専門的知識・能力を備える担当者とは別に、他方面に配慮できるコミュニケーション担当者を設け、複数人でコミュニケーションをすることが効果的であるという意見もある²⁹⁾。実際に医師、看護師が妊孕性温存の患者に対応するとなると平均1時間以上かかり、診療時間が圧迫され医療経済的に損失が多くなるという指摘がある³⁰⁾。医療経済的な面からも、心理職が妊孕性温存診療に貢献できると考えられる。

妊孕性温存における心理職は、がん診断やがん治療による患者の精神的苦痛を緩和し、妊孕性温存の葛藤や問題に対処することを助け、より良い意思決定に導くことを目的に、医師だけでなく多職種で利用できる意思決定支援ツールを開発し、臨床上で活用できるように研究を進めて

いる。心理職は職域における柔軟性を活かし、多職種チームの一員としてチーム医療と患者支援に貢献していくことを目指している。

謝 辞

本論文は、日本心理臨床学会第37回大会自主シンポジウムにて、「がん・生殖医療の心理支援—がん患者さんに子どもが欲しいと言われたら—」の登壇者で執筆したものである。

引用文献

- 1) Loren AW, 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
- 2) がん診療連携拠点病院などの整備に関する指針 平成30年7月30日付健発0731第1号厚生労働省健康局長通知
- 3) Piaget, J. The theory of stages in cognitive development. In D. R. Green, M. P. Ford, & G. B. Flamer, *Measurement and Piaget*. 1971 New York, NY, US: McGraw-Hill.
- 4) Bibace R, Walsh ME. Development of children's concepts of illness. *Pediatrics*. 66(6) : 912-7. 1980;
- 5) Blustein J, Moreno J: Valid consent to treatment and the unsupervised adolescent. Blustein J, Levin C, Dubler N. The adolescent anole: Decision-making in health care in the United States. New York: Cambridge University Press: 100-110. 1997.
- 6) Stegmann BJ. Unique ethical and legal implications of fertility preservation research in the pediatric population. *Fertil Steril*. 93(4) : 1037-9. 2010 Mar.
- 7) de Vries MC, Bresters D, Engberts DP, Wit JM, van Leeuwen E. Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 53(3) : 386-91. 2009 Sep.
- 8) Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. *Pediatrics*. 95: 314-317. 1995.
- 9) 「がんの社会学」に関する合同研究班編. がんと向き合った7,885人の声: がん体験者の悩みや負担などに関する実態調査報告書. 静岡, 静岡県立静岡がんセンター. 104. 2004.
- 10) 川瀬和美, 他. 乳癌患者の心のケア-術前後のアンケート調査: うつ状態は38%. 乳癌の臨床. 27(1) : 110-1. 2012.
- 11) Banerjee R, Tsiapali E. Occurrence and recall rates of fertility discussions with young breast cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 24(1) : 163-71. 2016.
- 12) Peate M., Meiser B, Friedlander M, et al. It's Now or Never: Fertility-Related Knowledge, Decision-Making Preferences, and Treatment Intentions in Young Women with Breast Cancer-An Australian Fertility Decision Aid Collaborative Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 29 (13) : 1670-1677. 2011.
- 13) Colleoni M, et. Al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet*. 2000; 356(9238) , 1326-7.
- 14) Koizumi T, Nara K, Hashimoto T, Takamizawa S, Sugimoto K, Suzuki N, et al. Influence of negative emotional expressions on the outcomes of shared decision making during oncofertility consultations in Japan. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 7(4) : 504-508. 2018.
- 15) 高橋恵子「がん患者とその配偶者の相互作用に関する研究動向と今後の課題」東北大学大学院教育学研究科研究年俵 第61集 第1号, 167-178. 2012.
- 16) Hagedoorn M, Kuijer R.G, BUunk B.P, Dejong G.M, Wobbes T, Sanderma R. Marital Satisfaction in Patients with Cancer: Does Support From Intimate Partners Benefit Those Who Need It the Most? *Health Psychology*. 19(3) : 274-282. 2000.
- 17) Lawson A.K, Klock S.C, Pivone M.E. et al. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. *Journal of Psychosocial Oncology*. 33(4) :333-353. 2015.
- 18) Block R. The fertility preservation explorer: A decision-making tool for young women. 2013 Oncofertility conference; Chicago, Illinois. September 9. 2013.
- 19) ジャネット・ジャフェ, 小倉智子訳, 子守歌が歌いたくて-不妊を理解して対処するために パベルプレス, 2007.
- 20) Yee SI, Abrol K, McDonald M, Tonelli M, Liu KE. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *Journal of Psychosocial Oncology*. 30(3) : 331-46. 2012.
- 21) Ishikawa H, Yamazaki Y. How applicable is western models of patient-physician relationship in Asia?: Changing patient-physician relationship in contemporary Japan. *International Journal of Japanese Sociology*. 14: 84-93. 2005.
- 22) Fujimori M, Uchitomi Y, Preferences of cancer patients regarding communication of bad news: systematic literature review. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 9 (4) : 3201-16. 2009.
- 23) 厚生労働省: チーム医療の推進に関する検討会報告書. 2010.
- 24) 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. メディカ出版. 2017
- 25) Boivin J, Gameiro S. Evolution of psychology and counseling in infertility. *Fertility and sterility*. 104(2) : 251-9. 2015.
- 26) 鈴木直. 若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築. 厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業平成26-28年度総括報告書.
- 27) Koizumi T, Suzuki Y, Sugishita Y, et al. The efficacy of Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment (O!PEACE) brief psychotherapy on psychiatric symptoms, stress coping, and marital relationship: multicenter randomized controlled trial for the breast cancer patients. 2018 Oncofertility conference; Chicago, Illinois. November 13. 2018.
- 28) 奈良和子. 精神的アプローチ臨床心理士の立場から. 日本がん・生殖医療学会(監修) 鈴木直・竹原祐志(編著), がん・生殖医療: 妊孕性温存の診療. 東京: 医歯薬出版株式会社. 2013.
- 29) 中谷内一也. リスクの社会心理学. 東京: 有斐閣: 2012.
- 30) 小泉智恵. 妊孕性温存診療における心理社会的サポート体制の実態とニーズ. 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」研究事業総括報告書.

—原著論文—

同一法人内施設における乳がん患者の原疾患治療、 生殖医療ならびに周産期管理の連携システムについて

The Cooperative system of treatment for breast cancer,
fertility preservation and perinatal management in our hospital

ダハール(眞田) 佐知子¹⁾、中山 貴弘¹⁾、畑山 博¹⁾、松方 絢美²⁾

Sachiko (Sanada) Dahal¹⁾, Takahiro Nakayama¹⁾, Hiroshi Hatayama¹⁾, Ayami Matsukata²⁾

1) 足立病院 生殖内分泌センター

1) Adachi hospital center for human reproduction

2) 京都ブレストセンター 澤井記念乳腺クリニック

2) Kyoto breast center Sawai Memorial mammary gland clinic

抄録:

【目的】若年乳がん患者の妊孕性温存と将来の妊娠出産は重要な問題である。がん・生殖医療の観点から、生殖医療担当医は個々の症例の状況に応じて乳がん治療前に妊孕性温存について患者に適切な情報を提供し、乳腺外科医と原疾患治療後の生殖医療再開のタイミングや妊娠出産後の長期展望などを相談していく必要がある。当院では、同一法人内乳腺クリニック、生殖医療部門、周産期部門の連携を綿密にするべく、2010年よりシステムの構築を行っている。今回、連携システムの現状について報告する。

【方法・対象】不妊治療部門で2009年から2016年までの間に妊孕性温存治療を行った乳がん患者25例について検討を行った。

【結果】妊孕性温存治療のために当院を受診する患者は年々増加している。受診時期は術後が多かった。治療決定までの日数は、同一法人内施設からの紹介が他施設からの紹介よりも有意に短かった ($p < 0.05$)。また、既婚者は12人、未婚者は13人で、12例に胚凍結、12例に卵子凍結が施行された。胚移植が行われた16例のうち6例で妊娠が成立し5例が生児を得た。出産例はすべて同一法人内乳腺クリニックと連携した患者であった。出産例のうち2例は他府県在住であったため近医での周産期管理となったが、残りの3例は当院で周産期管理が行われた。卵巣刺激法ごとに分析してみると、Short法 18例、経口排卵誘発剤による低刺激法8例、完全自然周期4例でShort法が他群より平均採卵数が有意に多かった ($p < 0.001$)。

【考察】がん生殖医療への意識の高まりから妊孕性温存治療を希望する患者は増加している。乳腺外科医からのアドバイスや説明により、生殖医療担当医・患者は、効率良く最適な方法を妊孕性温存治療として選択することができる。患者が生殖に関する自己決定権を維持できるように、パートナーや家族へのサポートも含めて、乳腺外科医、産婦人科医、培養士、看護師が診療科、職域を越えて患者情報を共有することがトータルで一貫したケア体制の基盤となり、各部門の治療の質の向上につながるものと考えられた。

キーワード: 同一法人内施設、乳がん治療、妊孕性温存、生殖医療、周産期管理

緒言

乳がんは日本人女性の12人に1人が罹患する疾患であり、近年増加傾向にある。さらに、医療技術の進歩に伴い乳がん患者の治療成績も向上しており、長期生存者のquality of life(QOL)を重視することも求められるようになってきた。生殖年齢である若年発症の乳がんも増加傾向にあり¹⁾、患者のQOLにとって妊孕性の温存ならびに妊娠出産は特に重要な問題となっている。そのような状況

の中、乳がん術後や乳がん治療前の患者が生殖医療を受けるケースも増えてきた。しかし、乳がん患者に対する卵巣刺激法の安全性やレジメンに関しては明確な基準がなく、乳がんの約60%でホルモン感受性があるため¹⁾、排卵誘発剤を用いるレジメンでの治療が問題視されることもある。そのため、がん・生殖医療の連携の観点から生殖医療担当医は、個々の症例の状況に応じて乳がん治療前に妊孕性温存について患者に適切な情報を提供し、乳腺外科医と原疾患治療後の不妊治療再開のタイミングや妊

受付日: 2018年1月23日/受理日: 2018年9月10日

著者連絡先: ダハール(眞田) 佐知子

足立病院: 〒604-0837 京都市中京区東洞院通り二条下ル

電話: 075-221-7431 E-mail: sachiko45sanada@yahoo.co.jp

娠出産後の長期展望などを検討していく必要がある²⁾⁻⁴⁾。当院は産婦人科・小児科を専門とする病院であるが、院内に不妊治療を専門に行う生殖医療内分泌センターを開設している。また、乳がん検診を行う部門を併設し、さらに同一法人内に乳がん治療を行う乳腺クリニックが存在する。そのため、原疾患治療、不妊治療、周産期管理をすべて院内で行う症例を経験するようになってきた。そこで各部門の連携を綿密にするべく、2010年より挙児希望の乳がん患者の施設内での治療システムの構築を行っている。今回、当法人内での連携システムの現状について報告する。

対象と方法

当院不妊治療部門で2009年から2016年までの8年間に、妊孕性温存目的で、胚または未受精卵子凍結を行った乳がん患者25人において、年次別患者数推移、紹介元、患者年齢、受診時期、婚姻の有無、初診から妊孕性温存治療決定までの日数、採卵時の卵巣刺激法、転帰について検討を行った。統計処理にはMann-Whitney U検定とBonferroni法を使用した。統計学的有意水準は0.05とした。

結 果

図1のように当院への乳がん患者の紹介数は増えてきている。2009年から2016年までの紹介患者数は36人で、妊孕性温存治療を行った患者は25人であった。表1に検討を行った25人についての概要を示す。年齢は26歳から48歳で平均年齢は37.4歳であった。受診時期は術後が多かったが、ほとんどのケースで化学療法開始前に妊孕性温存治療を行うことが可能であった。11例が同一法人内乳腺外科からの紹介であった。初診から妊孕性温存治療決定までの日数は、同一法人内からの患者で平均10.09日、他施設からの患者で平均22.57日であった(Mann-Whitney U検定 p 値=0.042<0.05)。既婚者は12人、未婚者は13人で、12例に胚凍結、12例に卵子凍結が施行された。症例によっては、採卵を複数回行っているものもあったため、表2では周期数をもとに卵巣刺激法ごとの検討を行った。採卵時の卵巣刺激法は、Short法で21周期18人(平均年齢36.2歳)、経口排卵誘発剤による低刺激法26周期8人(平均年齢40.6歳)、完全自然周期12周期4人(平均年齢43.7歳)であった。平均採卵数は、Short法で8.48個、低刺激法で1.19個、完全自然周期で0.91個となつて、一元配置分散分析(one-way ANOVA)検定により、有意差を認めた(表2)。各群での比較のためにBonferroni法を用いた。Short法は、低刺激群や完全自然周期群よりも採卵数が有意に多かった。16例に解

凍胚移植が行われ、このうち6例で妊娠が成立し5例が生児を得た。出産例はすべて同一法人内乳腺クリニックからの紹介患者であった。出産例のうち2例は他府県在住であったため他院での周産期管理となったが、残りの3例は当院で周産期管理が行われた。今のところ、付設クリニックと連携して妊孕性温存治療を行った症例の再発は認めていない。他施設から紹介された症例では再発転帰に関しては不明である。

この中での同一法人内で連携治療が奏効した症例を提示する。

症例

33歳未経妊未経産、他院で1年間人工授精を施行されたが、体外受精を薦められ転院となった。初診時、以前より自覚していた右乳房のしこりや乳頭分泌物の訴えがあったため、当院乳腺外科を紹介した。マンモグラフィ・超音波で乳がんと診断された。術前ホルモン治療を6カ月施行後に乳がん手術が行われた。通常なら術後5年間のホルモン療法であるが、挙児希望があったため、乳腺外科医と相談の上、放射線治療、ホルモン療法(タモキシフェン+リユープロレリン酢酸塩併用)を1年施行し、その後の画像検索で無再発であれば不妊治療を再開することとなった。乳腺外科医より、今回は乳がん治療期間を短縮しており、再発のリスクを抑えるという点においてエストロゲン値上昇を来すレジメンは控えることが望ましい、とアドバイスがあった。クエン酸クロミフェンを用いた低刺激法にて卵子1個を回収、媒精法にて受精、8細胞期胚1個を凍結保存した。約2カ月後に行った解凍胚移植で妊娠に到った。妊娠中の経過は母児ともに経過順調で妊娠39週4日経腔分娩となった。産後の乳がんのフォローアップも順調であり、産後に患者は、同一施設で不妊治療から分娩まで治療がスムーズに行えたことに安心であったとコメントしていた。

当院生殖補助医療部門では初診患者全員に院内での乳がん検診を薦めており、本症例は、不妊治療を本格的に開始する前に乳がんが発見され、乳がん治療と不妊治療、周産期管理を乳腺外科医の主導の下に効率的な治療計画を実行できた症例である。

考 察

当院では2009年より乳がん患者への妊孕性温存治療を始め、2010年に院内に乳がん検診センターを開設し、同一法人内に乳腺クリニックも開院したことから、乳腺外科医と連携して乳がん患者への不妊治療に積極的に取り組み始めた。乳がんは以前よりがん治療成績が向上していることから、がんサバイバーの妊孕性温存への関心は高

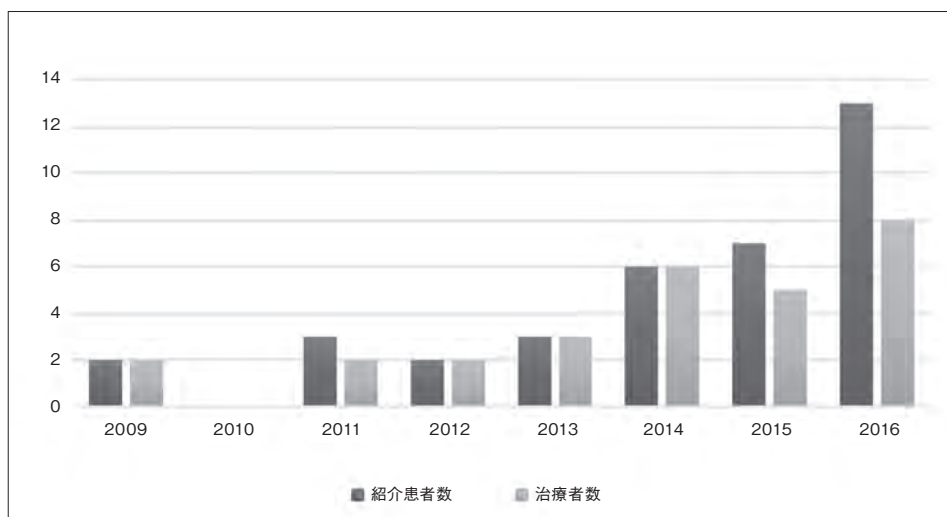


図1 乳がん患者治療数年次推移

表1 患者概要

年齢	紹介元	受診時期	治療決定の期間 (日)	結婚	誘発法	採卵数	凍結胚・ 卵子数	凍結状態	転帰
42	同一法人内	術後	0	既婚	完全自然 9回	9	7	胚	保存中
41	同一法人内	術前	0	既婚	ショート	9	2	胚	分娩、保存中
40	同一法人内	術前	0	未婚	ショート	5	2	胚	保存中
36	同一法人内	補助療法後	56	既婚	レトロゾール 8回	5	2	胚	分娩2回
35	同一法人内	術前	6	既婚	ショート	15	4	胚	保存中
34	同一法人内	術後	11	既婚	ショート	5+9	2+3	胚	保存中
34	同一法人内	術後	6	既婚	ショート	4	3	胚	保存中
37	同一法人内	術前	7	未婚	ショート	5	5	卵子	保存中
37	同一法人内	術後	25	未婚	ショート	13	13	卵子	保存中
30	同一法人内	補助療法後	0	既婚	クロミフェン 5回	8	5	胚	分娩2回
44	同一法人内	術後	0	既婚	完全自然、レトロゾール	1+2	0	無	流産
36	他施設	術後	19	未婚	ショート	10	10	卵子	保存中
34	他施設	術後	14	未婚	ショート	7	7	卵子	保存中
33	他施設	術後	11	未婚	ショート	13+9	12+8	卵子	保存中
29	他施設	術後	16	未婚	ショート	19	7	卵子	保存中
26	他施設	術前化学療法前	5	未婚	ショート	2	2	卵子	保存中
48	他施設	術後	4	既婚	クロミフェン	1	1	胚	保存中
43	他施設	術後	3	既婚	ショート、自然、クロミフェン	1+0+1	1	胚	流産
42	他施設	補助療法後	153	既婚	クロミフェン 7回	7	1	胚	治療終了
39	他施設	術後	16	未婚	ショート	10	9	卵子	保存中
41	他施設	術後	24	未婚	クロミフェン、ショート	1+4	0+4	卵子	保存中
41	他施設	術後	12	未婚	クロミフェン	1	1	卵子	保存中
40	他施設	術後	14	未婚	ショート	12	11	卵子	保存中
39	他施設	術前	7	未婚	ショート	3	3	卵子	保存中
34	他施設	術後	18	既婚	ショート	16	6	胚	保存中

*治療決定までの日数 同一法人内 (n=11) 10.09、他施設 (n=14) 22.57 Mann-Whitney U 検定で p 値= 0.042 < 0.05

表2 卵巣刺激法と採卵結果

	Short 法	低刺激	完全自然
患者数 (人)	18	8	4
周期数	21	26	12
平均採卵数 (個)	8.48 (178 個 / 21 周期)	1.19 (31 / 26)	0.91 (11 / 12)
平均年齢 (才)	36.2	40.6	43.7

*平均採卵数は Short 法で他法より有意に多かった。Bonferroni 法で P 値=0.000000173 < 0.001

まっている^{5) 6)}。さらに、2012年に日本がん・生殖医療学会も発足し、がん患者の妊孕性温存治療に対するニーズも増加傾向である。当院でも乳腺外科医の妊孕性温存に対する意識の高まりに伴い、院内連携システムが円滑に機能し始め、当院の乳腺外科医とつながりのある他院乳腺外科からの治療依頼もこの数年増え、2014年ごろから症例が増えてきたのではないかと考えている。

今回の検討における患者の年齢をみると、40歳前後が多かったが、これは卵巢機能が低下し始める年齢とオーバーラップする。Short法などの調節刺激周期での採卵でも十分な卵子数が得られない可能性もあり、成功率に関する説明を充分に行う必要性を感じた⁷⁾。当然ながら年齢が若いほど未婚であることが多く、卵子凍結での妊孕性温存が必要となり、多くの卵子を回収することが望ましい。誘発法については、調節刺激法、低刺激法、自然周期があることを患者に説明し、乳腺外科医からのアドバイスをともに決定している。誘発法は妊孕性温存の際、できるだけ短期間に卵胞ホルモンの上昇を抑えつつ、多数の成熟卵胞を獲得するかが今後も重要な検討課題である。

受診時期は術後が多く、患者、乳腺外科医ともに手術を終えた後、補助療法を行うまでの期間が時間的にも精神的にも妊孕性温存について考える余裕ができる時期であったからだと推測される。近年、ランダムスタートによる卵巢刺激の有用性を示す報告^{8) 9)}がある。このような新しい治療法を用いることで、乳がんの治療を始める前に速やかに卵巢刺激を開始し、妊孕性温存の可能性を高めることは今後の課題の一つである。

乳腺クリニックからの患者では、乳がん治療後の妊孕性の低下について乳腺外科医から説明を受けており、ある程度の情報と知識を持って当院生殖補助医療部門に受診されるので、妊孕性温存治療の導入もスムーズであり、時間的なロスは少なかった。今回の提示症例のように、乳腺外科医が患者の挙児希望を確認の上、まずがん治療を優先し、その後可及的速やかに不妊治療を効果的に進める方針をとったことが、これらの症例における妊孕性温存の成功の鍵となったと言っても過言ではない。乳がん治療領域においては、乳がん術後のホルモン療法の有用性が示されており、閉経前浸潤性乳管がん患者に対する術後5年間のタモキシフェン投与は標準治療^{10) 11)}となっている。最近、術後のホルモン療法を5年から10年とする方が再発率は低いとの報告もあり、乳がんの標準治療がさらに長期化する傾向にある^{12) 13)}。40歳前後の乳がん患者にとって、5年または10年のホルモン療法終了後に不妊治療を再開しても妊娠率は低い。2014年から、日本でもポジティブトライアル¹⁴⁾という臨床試験が行われている。ポジティブトライアルとは、術後ホルモン療法を18～30カ月で中断し、2年間の期間限定で妊娠にトライするという治療法の有効性と安全性を検討するというものである。妊娠したら出産後、

妊娠しなかった場合は2年後、ホルモン療法を再開する。40歳未満の患者でタモキシフェンを1年半～2年間と内服期間を短縮しても生存率の悪化はないといわれており、2年間の妊娠トライ(休薬期間)を考慮することも可能である。提示症例に関しては、乳腺外科医が最新の知見をもって治療にあたったため、がん生殖医療が奏効したと言える。生殖医療担当医と乳腺外科医とで連携を図り、効果的にそれぞれの治療が進むように担当診療科の医療知識の発信も重要である。

次に、採卵時の卵巢刺激のプロトコールについての検討した結果、表2の通り、Short法での平均採卵数は低刺激や完全自然法に比較して有意に多い。文献的にも、卵巢刺激周期をランダムスタートで行い、乳がん治療の開始を遅延させることなく多数の卵子数の獲得も可能であるといわれている^{8) 9)}。しかし、女性ホルモン依存性疾患であることが多い乳がん患者は、排卵誘発剤を用いた卵巢刺激法に対する不安も強い。乳腺外科医のアドバイスや説明があれば、患者ごとに適切な排卵誘発法を選択することができる。

当院で乳がん患者への妊孕性温存治療が始動して9年目を迎える。今後も、乳がん治療が終了し不妊治療を再開させる症例があり、妊孕性温存治療の成果・再発転帰に関しても検討する必要がある。現在、当院での連携システムは、患者を中心としてそれぞれの部門で綿密にコンタクトのとれた状態で一貫した治療体制を敷いている(図2)。妊孕性温存治療決定までの日数が同一法人内からの紹介患者で有意に短くなったのは、乳腺外科で、妊孕性温存治療についての説明と意思確認が事前にされていることが大きな要因だと考える。また、大半の医師が生殖医療部門と周産期部門を兼務しているため、周産期部門での情報の共有も円滑である。乳腺外科での乳がん治療のフォローは妊孕性温存治療の有無に関わらずガイドライン通りの再発検索を行っているとのことだが、妊娠した場合には妊娠初期に超音波検査を受けることができるので、患者や助産師の安心感も大きく、問題点についても引き続き乳腺外科医のアドバイスを受けることができる。

患者が生殖に関する自己決定権を維持することができるように、パートナーや家族へのサポートも含めて乳腺外科医、産婦人科医、培養士、看護師が診療科、職域を越えて患者情報を共有し、トータルで一貫したケア体制がそれぞれの治療の質の向上につながるものと考えられた。

引用文献

- 1) 片岡明美、大野真司：30歳以下の若年性乳癌の臨床病理学的解析と結婚・出産に関する検討。乳癌の臨床，24：39-42，2009。
- 2) 北野敦子、清水千佳子：乳癌患者における医療連携の現状と問題点。産婦人科の実践，64(8)：1009-1013，2015。

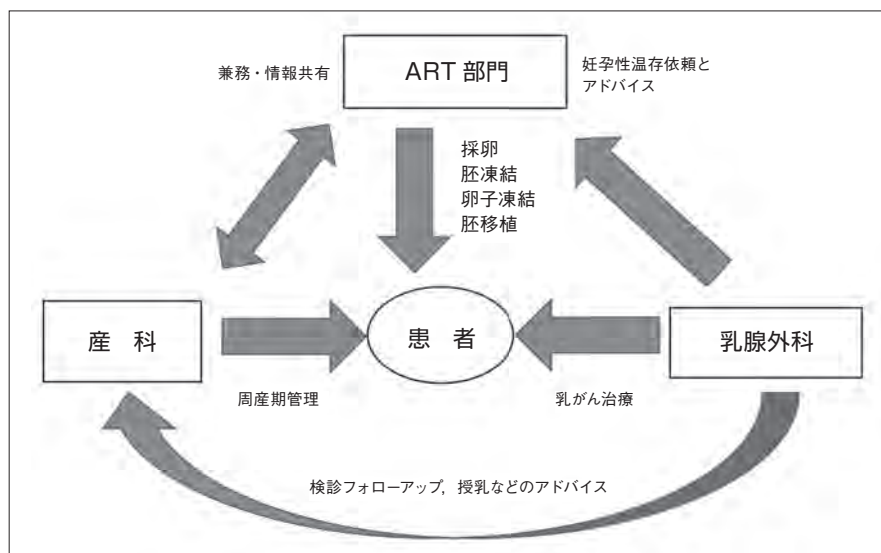


図2 当院の連携システム

- 3) Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE et al: socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer, 118(18): 4579-4588, 2012.
- 4) Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al.: Fertility-and menopause-related information needs of younger women with diagnosis of early breast cancer. J Clin Oncol, 23: 5155-5165, 2005.
- 5) 「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドラインの開発」班, 日本がん・生殖医療研究会 編: 乳癌患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き, 2014年版
- 6) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology recommendation on fertility preservation in cancer patients. Journal of clinical oncology, 24(18) : 2917-2931, 2006.
- 7) Ana Cobo, Juan A, Garcia-Velasco, et al: Oocyte vitrification as efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril, 105(3) : 755-764, 2016.
- 8) Jee hyun Kim, Seul ki Kim, Hee Jun Lee, et al: Efficacy of Random-start Controlled ovarian Stimulation in Cancer Patients. J Korean Med Sci. Mar;30(3) : 290-5, 2015.
- 9) Michael von Wolff, Christian J. Thaler, Torsten Frambach, et al:Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. Fertility and Sterility, Oct; 92(4) : 1360-1365, 2009.
- 10) Early breast cancer trialists'collaborative group (EBCTCG) :Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival..Lancet,365(9472) : 1687-1717, 2005.
- 11) Early breast cancer trialists'collaborative group (EBCTCG) , Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials.Lancet, 378(9793) : 771-784, 2011.
- 12) Davies C et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen resepter-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet 381: 805-816, 2013.
- 13) Gray RG, Rea D, Handley D, et al: aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. J Clin Oncol, 31: 5, 2013.
- 14) JBCRG-23 POSITIVE 試験 妊娠を希望するホルモン感受性乳癌の若年女性における転帰およびホルモン療法中断の安全性を評価する試験.

—原著論文—

ヒトパピローマウイルス感染が妊娠成立に及ぼす影響についての検討

Influence of the human papillomavirus infection on pregnancy

山口 和香佐¹⁾、俵 史子¹⁾、宗 修平^{1) 2)}、村林 奈緒^{1) 2)}、金山 尚裕³⁾

Wakasa Yamaguchi¹⁾, Fumiko Tawara¹⁾, Syuhei Sou^{1) 2)}, Nao Murabayashi^{1) 2)}, Naohiro Kanayama³⁾

1) 俵 IVF クリニック

1) Tawara IVF Clinic

2) 浜松医科大学生殖周産期医学講座

2) Department of Reproductive and Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

3) 浜松医科大学産科婦人科学講座

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

概要： 近年、若年女性のヒトパピローマウイルス感染に関連する子宮頸部腫瘍性病変が増加している。それに伴い、頸部病変の診断と治療に子宮頸部円錐切除術が必要となり、術後の挙児希望女性が増加してくる。原因となるヒトパピローマウイルス(HPV)感染自体が妊娠成立に与える影響についての報告はまだ少ない。HPV感染に関連した子宮頸部腫瘍性病変を有する女性や円錐切除術後の女性の不妊検査結果、不妊治療成績から、挙児希望時の留意点を明らかにすることを目的に検討を行った。2011年9月～2017年4月に当院初診患者のうち、円錐切除既往例を円錐切除群、頸部細胞診陽性で経過観察となった症例を非円錐切除群とし、また2016年1月に初診となり細胞診に異常がなかった例をコントロール群とし、3群間で不妊検査結果および治療成績を後ろ向きに検討した。円錐切除群37例、非円錐切除群22例、コントロール群59例であった。円錐切除群ではクラミジア感染既往が32%多く認めた(非円錐切除群14%、コントロール群7.3%)。AMHが1.0ng/ml未満の卵巣予備能の低下を認める症例が円錐切除群で29%と多い傾向にあり(非円錐切除群13%)、病変の進行度別にみると子宮頸癌既往の7例中4例に著明な低下が見られた。初診より1年以内の妊娠率に差はなかったが、円錐切除群は37例中24例に妊娠成立し、うちARTによる妊娠が20例(83%)と多かった(非円錐切除群46%、コントロール群50.5%)。より進行した頸部腫瘍性病変を有する女性では、複数因子により不妊となる可能性が示唆され、将来の癌再発の可能性も考慮し、挙児希望時は早期の不妊検査と積極的な生殖医療の介入が望ましいと考える。

キーワード： ヒトパピローマウイルス、子宮頸部円錐切除術、抗ミュー管ホルモン、体外受精

緒言

近年、若年女性の子宮頸癌が増加している¹⁾。原因となるヒトパピローマウイルスの持続感染から子宮頸部異形成を経由して5～10年かけて発症することが知られている²⁾。その期間にある20～30代が生殖年齢にあたり、HPV感染に関連した疾患の診断や治療が生殖機能や周産期合併症に様々な影響を及ぼす。CIN2までの病変であれば自然治癒が見込まれ、経過観察となることが多いが、CIN3以上の病変では精査と結果により追加治療が必要となる。治療としては子宮頸部円錐切除術だけでなく、妊娠に対する影響が少ないと言われている蒸散法や冷凍療法なども行われている³⁾。子宮円錐切除術においては、より正確な組織診断が可能となる。しかし、術後の合併症として、生殖分野では頸管が切除されたことにより、頸管の環境が悪化し

不妊となることが指摘されている。また、周産期分野では頸管の短縮による切迫早産などが指摘されている⁴⁾。そこで、HPV感染に関連した子宮頸部腫瘍性病変を有する女性や子宮円錐切除術後の女性の不妊検査結果、不妊治療成績を検討し、挙児希望時の留意点を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

2011年9月から2017年4月に、挙児希望にて当院初診となった女性のうち、初診時に子宮頸部円錐切除術既往のある症例が34例あった。対象時期では、HPVスクリーニング検査の保険適用はなく高額なため、初診時スクリーニング検査にて子宮頸部細胞診のみ行った。LSIL、HSILの症例および、ASC-US(ベセスダ分類)であった場

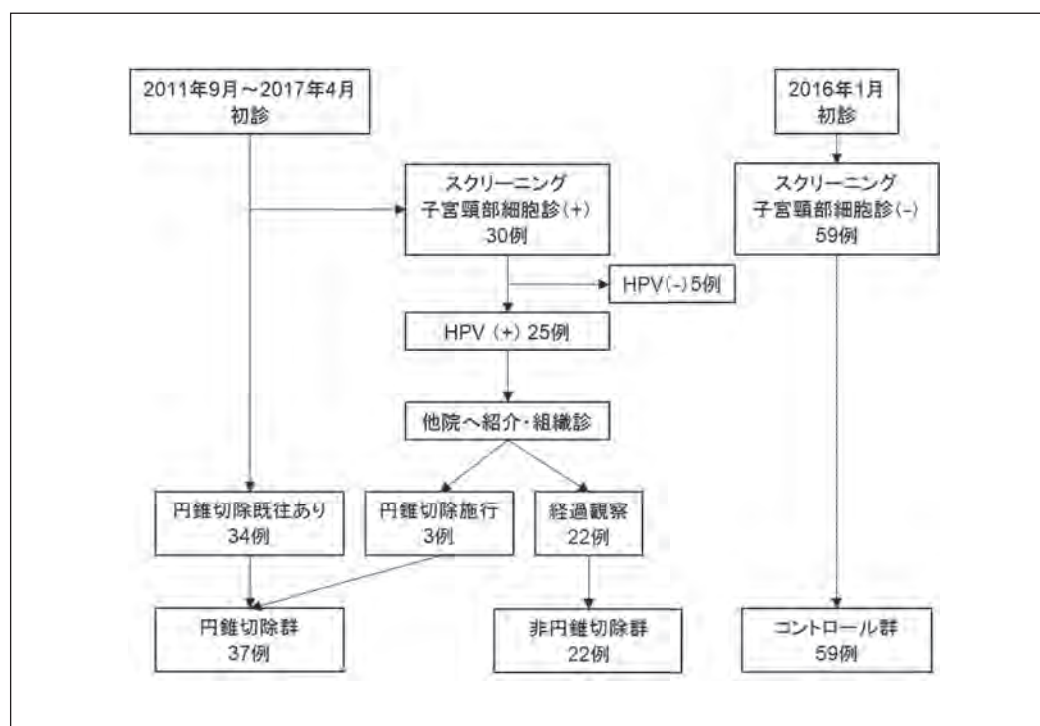


図1 フローチャート

表1 患者背景

	円錐切除群 37例	非円錐切除群 22例	コントロール群 59例	p
年齢(歳)	35(28-40)	34(31-42)	34(23-44)	n.s.
不妊期間(月)	24(2-96)	24(0-72)	24(2-120)	n.s.
妊娠歴なし(%)	24(64.9)	16(72.7)	43(72.9)	n.s.

n.s.: not significant

合は、HPV検査を行いハイリスク陽性となった場合に精査加療目的にて専門施設等に紹介した。紹介した25例のうち3例は子宮頸部円錐切除術が施行され、残りの22例はCIN2までの病変で経過観察となり、いずれも当院での不妊治療の再開となった。当院受診前に子宮頸部円錐切除術既往のある34例と、当院受診により子宮頸部腫瘍性病変が明らかになり子宮頸部円錐切除術となった3例をあわせた37例を円錐切除群、子宮頸部円錐切除術を行わずに経過観察となった22例を非円錐切除群とした。また、2016年1月に初診となり細胞診に異常がなかった59例をコントロール群とし、3群間で不妊検査結果と不妊治療成績を後ろ向きに比較検討した(図1)。

統計学的解析は χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計評価は中央値(範囲)で表した。

結果

1. 患者背景

円錐切除群37例、非円錐切除群22例、コントロール群59例の患者背景を表1に示す。年齢は、円錐切除群35(28-40)歳、非円錐切除群34(31-42)歳、コントロール群34(23-44)歳であった。不妊期間は、円錐切除群24(2-96)ヶ月、非円錐切除群24(0-72)ヶ月、コントロール群24(2-120)ヶ月であった。妊娠歴がない症例は、円錐切除群64.9%(24/37例)、非円錐切除群72.7%(16/22例)、コントロール群72.9%(43/59例)であった。年齢、不妊期間、妊娠歴とも3群間において有意差を認めなかった(表1)。

2. 不妊検査結果

不妊検査結果を図2に示す。クラミジア抗体検査を行った症例のうち、IgG抗体陽性であったのは、円錐切除群32.4%(12/37例)、非円錐切除群14.3%(3/21例)、コントロール群7.3%(3/41例)であり、円錐切除群はコントロー

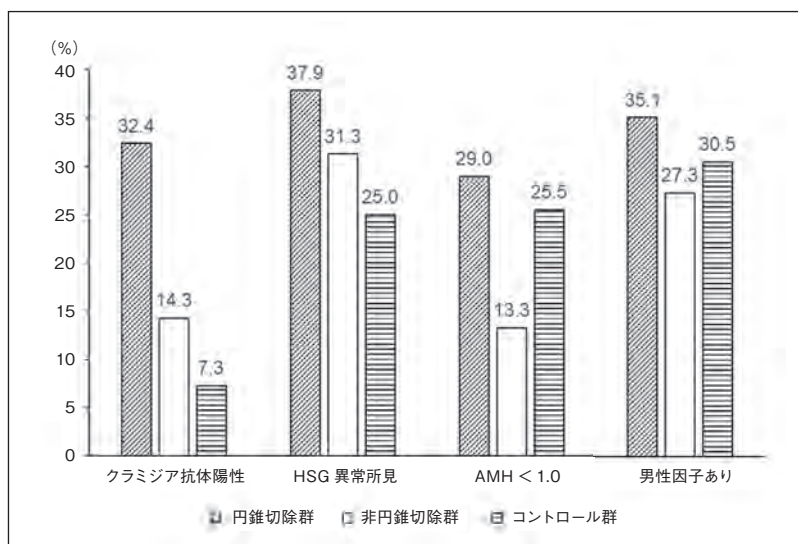


図2 不妊検査結果 AMH: 抗ミュラー管ホルモン

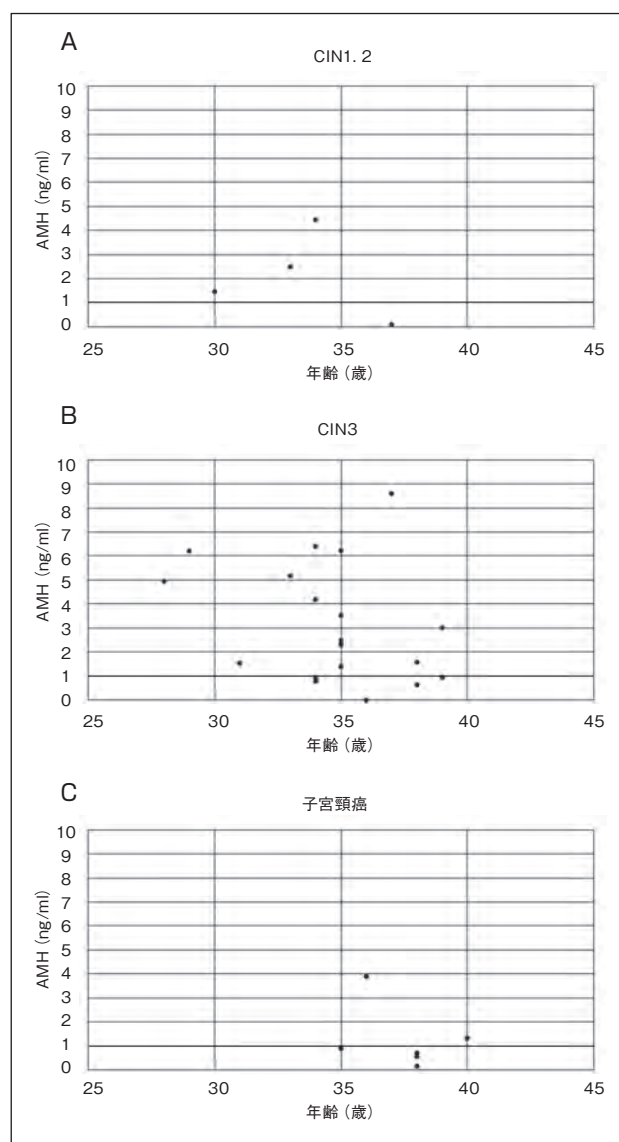
ル群と比較して有意にクラミジア抗体陽性が多く見られた ($p=0.01$)。

子宮卵管造影検査を行なった症例のうち、卵管の異常所見(閉塞、狭窄、癒着、留水腫)を認めたのは、円錐切除群 37.9% (11/29 例)、非円錐切除群 31.3% (5/16 例)、コントロール群 25.0% (8/32 例)であり、有意差はないものの、クラミジア抗体陽性に伴い子宮卵管造影検査で異常所見を認める症例が多い傾向にあった。

卵巣予備能を評価する抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値は、1ng/ml 未満の低値を認める症例が、円錐切除群 29.0% (9/31 例)、非円錐切除群 13.3% (2/15 例)、コントロール群 25.5% (12/47 例)であった。円錐切除群と非円錐切除群を比較すると、有意差はないものの、円錐切除群に AMH 低下症例が多い傾向にあった。

AMH は年齢を重ねると低下していくため、円錐切除群と非円錐切除群も含め、子宮頸部病変別の年齢と AMH の分布の比較を行った (図 3)。CIN1 および CIN2 が 4 例、CIN3 が 19 例、子宮頸癌が 7 例あった。CIN1 および CIN2 の症例は数が少なく一定の傾向は見られなかった (図 3A)。CIN3 の症例では年齢も AMH も全体的にばらつきがあった (図 3B)。子宮頸癌の症例では年齢が上がり、AMH が低い値に集団が見られ、7 例中 4 例に 1.0ng/ml 未満の著明な低下を認めた (図 3C)。

男性因子については、精液所見で数、量、運動率、直進率のいずれかが 2 回連続して異常であったものを男性因子ありとした。男性因子ありは、円錐切除群 35.1% (13/37 例)、非円錐切除群 27.3% (6/22 例)、コントロール群 30.5% (18/59 例)で、男性因子の有無については有意差を認めなかった。

図3 子宮頸部病変別の AMH (抗ミュラー管ホルモン)
A. CIN1.2、B. CIN3、C. 子宮頸癌

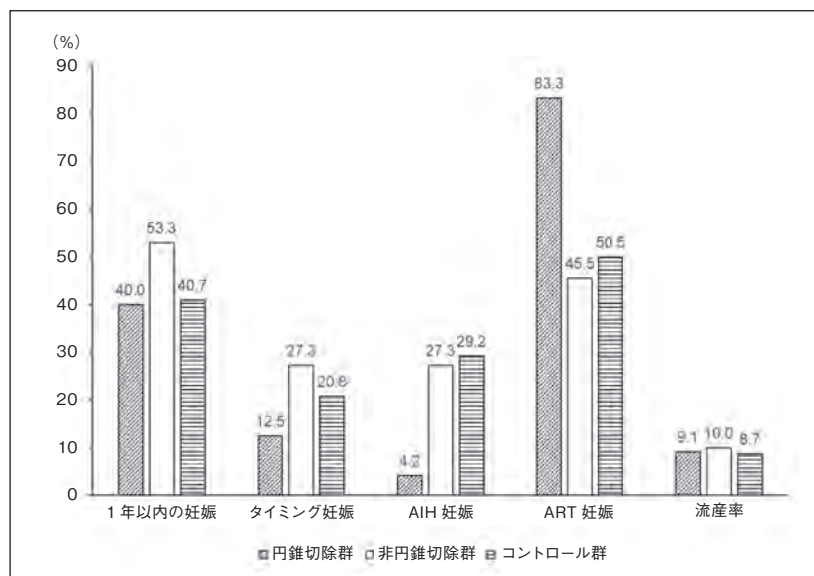


図4 不妊治療の成績（妊娠症例における治療内容）

3. 不妊治療

不妊治療の成績を図4に示す。初診から1年以内の妊娠率は、経過が追えた症例において、円錐切除群40.0% (10/25例)、非円錐切除群53.3% (8/15例)、コントロール群40.7% (24/59例)と3群間で有意差はなかった。

妊娠した症例のうち、不妊治療内容のうちわけは、円錐切除群ではタイミング妊娠12.5%、AIH妊娠4.2%、ART妊娠83.3%とARTによる妊娠が有意に多く見られた ($p<0.05$)。非円錐切除群ではタイミング妊娠27.3%、AIH妊娠27.3%、ART妊娠45.5%であり、コントロール群ではタイミング妊娠20.8%、AIH妊娠29.2%、ART妊娠50.5%であった。

考 察

HPV感染やその診断、治療が妊娠過程に与える影響について文献を交えて考察した。

当院の不妊検査の結果、子宮頸部円錐切除術後の女性ではクラミジア既往を多く認めた。それに伴い、子宮卵管造影検査で異常所見も多い傾向にあった。そのため卵管因子も背景にあると考える。一般的に、HPVの持続感染を促進する因子として、多産、喫煙、ピル長期服用、免疫不全などが指摘されている。それらに加え、クラミジアなどの性感染症も同様に促進因子として指摘されている⁵⁾。クラミジア感染によりHPVの持続感染が促進され、子宮頸部の病変が進行すると、子宮頸部円錐切除術も必要となる。そこで、頸管因子も重なり、さらに不妊傾向となると考えられる。

卵巣予備能の指標となるAMHについては、子宮頸部

病変が進行するほどAMHが低い値に集団が見られた。HPVは皮膚、子宮頸部、咽頭などの上皮に感染するが、HPVが卵巣に感染し卵巣機能へ影響するという報告は今のところ見られない。また、Sklavosら⁶⁾は、子宮頸部円錐切除術前後のAMH値を比較し、手術前後で変化はないと報告している。円錐切除術は侵襲が少なく、また、骨盤内血流や神経系への影響も考えにくいいため、卵巣機能の低下が起こる可能性は低いと思われる。

AMHは、生殖分野では卵子の数の指標となっているが、腫瘍分野ではMullerian inhibiting substance (MIS)として女性生殖器のがん抑制因子としても指摘されている。Hwangら⁷⁾は、卵巣癌や子宮頸癌細胞に発現し増殖を抑制すると報告している。そこで、子宮頸部病変が進行によりAMHが低下したのではなく、AMHが低下した症例で子宮頸部の腫瘍病変が進行しているとも仮定できる。また、BRCA1遺伝子変異を持つ患者においてAMHが低下しているという報告もあり⁸⁾、AMHと腫瘍との関連も念頭に置き、AMH低下症例においては生殖機能だけでなく、腫瘍性病変へのケアもより慎重に行う必要があるのではないかと考える。

当院で初診から1年以内の妊娠率は40～50%で有意差を認めなかったが、子宮頸部円錐切除術既往の女性では、ARTによる妊娠が有意に多く認められた。2015年に発表されたコクランレビューで、子宮頸部円錐切除術後の女性の不妊治療や妊娠についてのレビューが発表されている⁹⁾。当院の結果と同様に1年以内の妊娠率に差を認めなかったが、不妊治療による妊娠が多かったと報告している。子宮を温存し、妊娠への意識が高いことが一つの理由と考えられるが、さらに積極的な生殖医療の介入により、妊

娠の可能性が高くなると考える。今回の検討では非円錐切除群とコントロール群での妊娠までの治療内容には差がなかった。コントロール群でのHPV感染の有無は確認できておらず、今後HPVスクリーニング検査が普及されれば追加検討していきたい。

HPV感染による配偶子への影響も報告されている。男性において、HPV感染により精子の運動率の低下や質へ影響し、男性不妊の原因として指摘されている。Garollaら¹⁰⁾は、HPVが精子頭部のDNAに感染し、機能障害を起こし受精障害の原因となり、先には流産の原因となりうることを報告している。また、同じくGarollaらは、HPV感染により抗精子抗体陽性率が高くなるとも報告している¹¹⁾。精子がHPVに感染した場合、除去する治療方法はなく、2～3年で自然消滅するのを待つしかないと言われており、男性もワクチンの接種が推奨されると指摘している。今回、われわれの検討では、男性因子の割合について有意差を認めなかった。しかし、男性におけるHPVの有無は検査できておらず、今後、HPV感染と男性不妊との関連についても検討したい。

胚への影響については、HPVが胚盤胞や絨毛細胞のアポトーシスを引き起こし着床障害や流産の原因となりうるという指摘がある^{12～14)}。われわれの検討では、子宮頸部円錐切除術後の女性において、ARTによる妊娠が多くを占めていた。また、3群間で受精率や胚盤胞到達率には差は認めなかった。それらのことにより、子宮内での培養ではなく体外での培養環境が望ましいのではないかと考えられる。

一般女性においてHPVに感染する可能性は8割以上で、2～3年で9割が自然消滅とも言われている。無症候性のため見逃されがちであるが、われわれの検討により、HPV感染が子宮頸部腫瘍性病変の原因となるだけではなく、原因不明とされた不妊症の一因として検査する必要があるのではないかと考える。また、HPV感染に対する抗ウイルス剤は今のところなく、子宮頸部円錐切除術による頸管因子への影響だけでなく、HPV感染に関連した不妊原因の報告もあり、今後不妊予防の観点からもワクチン推奨の理由ともなりうる。さらに、AMHが低下している症例において、生殖機能だけではなく、女性生殖器の腫瘍性病変により注意していく必要があるのではないかと考える。

今回われわれは、HPV感染と妊娠成立について検討を行い、HPV持続感染が持つ背景と不妊との関連性がある可能性を示唆した。後ろ向きの検討でかつ症例が少ないため、今後、症例を増やしてさらに検討していきたい。

結 論

より進行した子宮頸部腫瘍性病変を有する女性では、背景にある卵管や頸管因子など複数因子により不妊となる可

能性が示唆された。HPVが精子や胚に与える影響も報告されており、HPV感染に関連した子宮頸部腫瘍性病変を有する女性が挙児を希望した際には、早期の不妊検査と、積極的な生殖補助医療の介入が望ましいと考える。また、AMH低下症例において生殖機能だけではなく、頸部病変の進行にもより注意する必要があるのではないかと考える。

引用文献

- 1) 国立がんセンター：がん情報サービス 最新がん統計. http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2018.4.1)
- 2) Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 370: 890-907. 2007.
- 3) 笹川寿之：子宮頸部CINの妊娠能温存治療. *産婦人科の実際*. 59(3) : 323-9. 2009.
- 4) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 367: 489-98. 2006.
- 5) Zhu H, Shen Z, Luo H, et al: Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 95(13) : e3077. 2016.
- 6) Sklavos MM, Spracklen CN, Saftlas AF, et al: Does loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix affect anti-Müllerian hormone levels? *Biomed Res Int*. doi: 10.1155/2014/875438. 2014.
- 7) Hwang SJ, Suh MJ, Yoon JH, et al: Identification of characteristic molecular signature of Müllerian inhibiting substance in human HPV-related cervical cancer cells. *Int J Oncol*. 39: 811-20. 2011.
- 8) Phillips KA, Collins IM, Milne RL, et al: Anti-Müllerian hormone serum concentrations of women with germline BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Reprod*. 31: 1126-32. 2016.
- 9) Kyrgiou M, Mitra A, Paraskeva M, et al: Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 29(9) : CD008478. 2015.
- 10) Garolla A, Engl B, Pizzol D, et al: Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril*. 105(1) : 65-72. e1. 2016.
- 11) Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al: Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil Steril*. 99(1) : 125-31. 2013.
- 12) Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL, et al: Human Papillomavirus Infection, Infertility, and Assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog*. doi: 10.1155/2015/578423. 2015.
- 13) Souho T, Benlemlih M, Bennani B: Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One*. May 18; 10(5) : e0126936. 2015.
- 14) Noventa M, Andrisani A, Gizzo S, et al: Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reprod Biol Endocrinol*. May 31; 12: 48. 2014.

—原著論文—

市民公開講座『「がんサバイバーと里親・特別養子縁組」 家族を作るもう一つの選択肢』を開催して ～アンケート結果報告と今後の展望の考察～

A Report of the Public Lecture titled “Foster care and adoption for young cancer survivors”

杉本 公平

Kouhei Sugimoto

獨協医科大学埼玉医療センター リプロダクションセンター

Reproduction center, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

抄録： 2018年2月に行われた第8回日本がん・生殖医療学会学術集会の前日に、日本がん・生殖医療学会主催で市民公開講座『「がんサバイバーと里親・特別養子縁組」家族を作るもう一つの選択肢』を開催した。がん・生殖医療をはじめとする生殖医療に関わる医療者が3名、特別養子縁組および里親制度に関わる6名の方が講演を行った。約100名の聴衆が集まり、市民公開講座終了後にアンケート調査を行った。聴衆の職業は、医療職を中心に20種以上の職種に及び、幅広い領域の方から関心を持っていただいていることがわかった。講演の内容や質に関する評価は概ね良好であった。今後の課題として、第一に特別養子縁組制度、里親制度についての情報が、若年がん患者、そして何よりも、がん・生殖医療に携わる医療者に周知される必要があるということがあげられる。第二にがん・生殖医療をはじめとする生殖医療従事者と患者、そして特別養子縁組制度、里親制度を司る福祉関係者との連携を築くことがあげられる。医療者と福祉に携わる者がお互いを理解したうえで連携を構築していき、がんサバイバーのQOLを向上させ、そして何より、里子・養子が幸せに生育できる環境を整えていくべきである。多くの課題がある中で、日本がん・生殖医療学会はこの領域でリーダーシップを発揮していくべきであると考えられた。

キーワード：がん・生殖医療、里親制度、特別養子縁組、妊孕性温存

緒 言

2004年にDonnezらが報告した卵巣組織凍結保存・自家移植後の出産症例がブレイクスルーとなり、妊孕性温存療法は新たな局面を迎えた¹⁾。WoodruffによってOncofertility(がん・生殖医療)という造語も作られて、若年がん患者の挙児希望に対応する妊孕性温存療法は新たな医療領域として認識されるようになった²⁾。2017年には、日本癌治療学会が若年がん患者に対する妊孕性温存療法に関するガイドラインを出版するに至っており、本邦でもがん・生殖医療に対する認知は拡がりつつある³⁾。がん・生殖医療では、主に妊孕性温存療法のオプションである胚凍結、卵子凍結、精子凍結あるいは卵巣組織凍結の適応の有無などについて、医療者と患者との間で検討されることになるが、Oncofertility Consortiumが作成した意思決定の樹形図であるDecision-Treesでは、それ以外のオプションも提示されており、その一つにAdoption、すなわち特別養子縁組がある⁴⁾。Itoらは胚凍結できたがん・

生殖医療患者の生児獲得期待値を算出し、3人に1人は生児獲得ができないという結論をだし、本邦ではあまり一般的ではない特別養子縁組制度などの普及が望まれると報告している⁵⁾。そもそも特別養子縁組を希望するカップルの多くは不妊治療経験者であることが知られており⁶⁾、不妊治療で妊娠に至らず治療を終結するカップルについて議論はある程度されてきたものの⁷⁾⁸⁾、特別養子縁組あるいは里親制度が、その後の選択肢の一つとして深く検討された報告はほとんどない。一方で、特別養子縁組をめぐる本邦の情勢は急激な展開を示している。2016年に「特別養子縁組あっせん法案」が可決され、特別養子縁組成立件数の具体的な目標数値も設定され、社会の関心も高まりつつある。がん・生殖医療に対する関心の高まりとその中で里親・特別養子縁組制度の重要性を鑑みて、日本がん・生殖医療学会は第8回日本がん・生殖医療学会学術集会の前日である2018年2月10日に、『「がんサバイバーと里親・特別養子縁組」家族を作るもう一つの選択肢』と題して市民公開講座を行った。本稿では今回行った市民公開講座

受付日：2018年10月1日／受理日：2018年11月28日

著者連絡先：杉本 公平

獨協医科大学埼玉医療センター：〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50

電話：048-965-1111 E-mail：ksjog93@gmail.com

の概説と施行したアンケート調査の結果を報告し、がん・生殖医療と里親・特別養子縁組の今後の展望について考察する。

方 法

〔市民公開講座のプログラムと議事録〕

市民公開講座 議事録

開催場所：都市センターホテル「601」会議室

日付：2018年2月10日(土)

時間：13:00～15:20

出席者：一般参加者98名

講演内容：

1. 13:00～13:10

がんサバイバーが子どもをもつということ

演者：吉村 泰典氏

- ・がんサバイバーが子どもを持つ選択肢について(①がん生殖医療 ②里親・特別養子縁組 ③第三者を介する生殖補助医療)
 - ・がん生殖医療の考え方について
 - ・里親・特別養子縁組の総論について
 - ・第三者を介する生殖補助医療における問題点について
- [質疑応答]なし

2. 13:10～13:20

本邦におけるがん・生殖医療の現状と問題点

演者：鈴木 直氏

- ・がん・生殖医療の歴史について
 - ・小児・AYA世代がん患者に対する妊孕性温存の診療における問題点について
 - ・日本がん・生殖医療学会について
 - ・本邦におけるがん・生殖医療の現状について
 - ・がん・生殖医療における今後の課題について
- [質疑応答]なし

3. 13:20～13:35

里親・養親ってどんな人？知る事から始めよう

演者：白井 千晶氏

- ・里親、養子縁組について
 - ・養子縁組で養親になる条件について
 - ・特別養子縁組で養親になる条件について
 - ・諸外国および本邦における里親委託率について
 - ・民法における親権について
 - ・養子縁組家族の写真展フォスターについて
- [質疑応答]

Q：週末里親はどのような場合が対象となるか

A：独自の事業であり、里親として認定されていない場合でも対象となることが可能であり、施設との話し合いにより決定される。一般的に、家庭に帰る見込みの低い子供が家庭(正月など)の雰囲気を経験する

る目的で委託される

4. 13:35～13:50

地域で子供を育む…その担い手としての養育里親

演者：渡邊 守氏

- ・養育里親について
 - ・里親受託にあたり、注意すべき点について
 - ・ペアレンディングについて
 - ・特定非営利活動法人 キーアセットの存在意義について
- [質疑応答]なし

5. 13:50～14:05

グローバルマザー「患者として里親・養子縁組を考える」

演者：河村 裕美氏

- ・里親、特別養子縁組について
 - ・特定非営利活動法人 オレンジティについて
 - ・オレンジティの患者さんへの里親・養子縁組の情報提供活動について
- (オレンジブロッサムカフェ・啓発冊子「家族がふえたよ」)
- [質疑応答]なし

6. 14:15～14:30

日米の養子縁組 実務比較とその実際

演者：小川 多鶴氏

- ・本邦および諸外国における養子縁組・里親の状況について
 - ・アメリカにおける養子縁組の現状および支援機構について
 - ・養子縁組にかかる費用の日米比較について
 - ・本邦における養子縁組支援の課題について
 - ・一般社団法人 アクロスジャパンの支援について
- [質疑応答]

Q：アメリカでは養子縁組であることを隠しているのか

A：子供は養子縁組であることを隠すことなく生活している

7. 14:30～14:45

がんサバイバーと里親・特別養子縁組

演者：駒崎 弘樹氏

- ・NPO法人 フローレンスについて(①病児保育事業②小規模保育事業③障害児保育事業④赤ちゃん縁組事業)
 - ・特別養子縁組について
 - ・里親制度、里親受託(児童相談所、民間団体)までの流れについて
 - ・養子縁組あっせん法について
- [質疑応答]

Q：里親委託要件における「心身ともに健康である」とはどのような状態をいうのか

A：病気に罹患していないという考えではなく、“心身ともに健康であることは病とともに生きる”という考えに近年は変化している

Q：がんサバイバーの就労が課題となるが、何か対策を

行っているか

A：就労施設によっては、がんの治療を行いながら働けるよう体制を整えている。しかし、全国的に体制を整えていくべきと考える

8. 14:45 ～ 15:00

未来の子供たちのために、今私たちができることを考える

演者：新井 淳子氏

・自身における養育里親体験について

[質疑応答]

Q：すでに実子がいる場合、里子(養子)に対して嫉妬のような感情を抱くことはないのか

A：私の経験では、子供(実子)は、最初は妹ができたことと喜んでいて。一般家庭でも下の子が生まれると上の子が赤ちゃん返りをしたりします。同じです

9. 15:00 ～ 15:15

がん・サバイバーに対する里親・養子縁組の実態調査報告

演者：杉本 公平氏

・児童相談所管轄部署および特別養子縁組あっせん民間団体を対象にがんサバイバーの里親・養子縁組に関するアンケート調査を実施。その解析および今後の課題について

[質疑応答] なし

10. 最後に(今後の課題)

- ・「里親登録」と「委託」という言葉が錯乱しており、正しい知識をつける必要がある
- ・養子あっせん法が2018年4月より施行されるが、“心身ともに健康”という要件に対し、どのように判断していくべきなのか対策が望まれる(意見書などの使用、本人からの聴取など)
- ・医療者側、施設側が互いの分野について理解を深めることが重要である。医療者-施設間における良好な関係構築が期待される
- ・里親-医療者間の関係構築も重要な課題である

[アンケート方法]

アンケート方法

アンケートは入場時に配布し、市民公開講座終了後回収した。

アンケート項目

1. 参加者の年齢、性別、職業
2. ご自身の身内に里子・養子がいいますか?
3. 講演の数と内容が適切であったか

結 果

アンケート結果

・93名から回答が得られた(回収率95%)

1. 参加者性別・年齢・職業

[性別]

女性 66 名
男性 25 名
その他 0 名
不明 2 名

[年齢]

平均年齢 42.7 歳
女性 42.4 歳
男性 43.6 歳

[職業]

81名から回答を頂き、20の職種の方が参加されていることが分かった(表1)。

2. ご自身に里親・養子などがいらっしゃるか?

なし 83 名
あり 8 名
無回答 2 名

- 3-1. 講演の数は適切でしたでしょうか?

適切 62 名
多い 19 名(1名はだからよいと)
少ない 0 名
無回答 12 名

- 3-2. 講演の質は適切だったでしょうか?

適切 80 名
不適切 0 名
無回答 13 名

表 1

MSW	2 名
医師	23 名
医療関係	3 名
会社員	7 名
会社経営	1 名
看護師	20 名
患者支援団体	1 名
公務員	1 名
サバイバー	1 名
支援員	1 名
事務	1 名
主婦	1 名
助産師	5 名 (1名は認定看護師、1名は認定遺伝カウンセラー資格を有する)
大学生	1 名
団体職員	2 名
病院職員	2 名
法人代表 (民間団体と思われる)	1 名
民間養子縁組団体職員	1 名
薬剤師	2 名
臨床心理士	5 名 (がん・生殖医療専門心理士 2 名)

考 察

今回の市民公開講座では、がん・生殖医療をはじめとする生殖医療に関わる医療者が3名、特別養子縁組および里親制度に関わる6名の方が講演を行った。上記の議事録に示すように非常に幅広い議論を行えたが、1名が15分の講演時間しか設けることができなかった。講演数についてアンケートでは62名が「適切」な数と回答するものの、「多い」と回答する者も19名、約20%いた。しかし、その中で「多い」ことは「だからよい」と肯定する評価のコメントを記す者もあり、決して講演数が多かったことは否定的にばかり捉えられていることはないかと推察された。講演の質に関する評価では「適切」と回答した方が80名に対して「不適切」と回答した方は0名であり、参加者に対して有用な内容になったものと考えられた。医療職を中心に20種に及ぶ職種の方が参加されており、この領域に関する関心が広い範囲にわたっていることを反映しているものと考えられた。さらには、身内に里子・養子（ご自身も含めて）がいらっしゃる方が8名参加しており、市民公開講座に対して当事者である方々からの関心も高いことが明らかになった。

若年がん患者は子供を持つことを希望はするものの、親になる自信がなく積極的になれない傾向があるとShiraishiらは報告している⁹⁾。周囲にモデルとなるようなケースが多くないこともあり、なかなか積極的になれないことも理解できる。がん・生殖医療の患者は自分たちが親になっていいのか葛藤するとされており¹⁰⁾、里親・養親として自分が受け入れられないのではないかと不安も持つかもしれない。しかし、Shiraishiらの報告では、アンケートに回答のあった特別養子縁組9団体のうち9団体ともが、「がんサバイバーであることは養親としての不適格基準ではない」と回答しており⁹⁾、このような実情を若年がん患者に周知することにより、認識・行動を変容させることができるかもしれない。

若年がん患者で妊孕性温存療法の施行の有無にかかわらず、生児獲得がかなわなかった場合に里親・養親になるというオプションを選択することが普及するにはいくつかの課題が考えられる（表2）。まずは、第一に特別養子縁組制度、里親制度についての情報が、若年がん患者、そして何よりもがん・生殖医療に携わる医療者に周知される必要があるということである。今回行ったような市民公開講座な

どの企画を継続的にを行い、啓発を続けていくことが必要であると考え。あるいは情報にアクセスしやすい環境を整えること、情報を獲得するツールとして広く普及しているスマートホンのアプリを開発することも有用かもしれない。そして、第二にがん・生殖医療をはじめとする生殖医療従事者と患者、そして特別養子縁組制度、里親制度を司る福祉関係者との連携を築くことである。これまで生殖医療従事者と福祉の間にはほとんど何の連携もとられてこなかったと言っても過言ではない。お互いの領域に対して理解と認識が低かったと考える。養子と里子の制度の違いについて医療者が疎いことと同様に、産婦人科の中で生殖医療、周産期医療、腫瘍医療などの領域が分かれていることを福祉の方たちも認識ができていないと思われる。厚生労働省が特別養子縁組の啓発ポスターを漫然と「産婦人科施設」あてに配布した¹¹⁾、という事例がまさにそれを証明している。行政には、一般的な産婦人科施設と不妊クリニックなどの生殖医療施設の違いについて認識ができていないと考えられる。今後は両領域が交流を深め、お互いについての理解と認識を高めたうえで協働していくことが重要であると考えられる。

今回、がんサバイバーと里親・特別養子縁組についての市民公開講座を行い、それに対するアンケート結果から考察を行い、医療者と福祉に携わる者がお互いの領域についての理解を深めることが重要であると認識していることが明らかになった。お互いを理解したうえで連携を構築していく、がんサバイバーのQOLを向上させ、そして、何より里子・養子が幸せに生育できる環境を整えていくべきである。多くの課題がある中で日本がん・生殖医療学会はこの領域でリーダーシップを発揮していくべきであると考えられた。

謝 辞

本市民公開講座の立案から開催までご指導いただきました慶應義塾大学名誉教授の吉村泰典先生、聖マリアンナ医科大学産婦人科学主任教授の鈴木直先生に深謝します。本市民公開講座の企画から運営まで一緒に行ってくださった日本がん・生殖医療学会、患者ネットワーク代表の阿南里恵様に深謝します。

引用文献

1) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. The Lancet. 364: 1405-14 10. 2004.
2) Woodruff TK. The emergence of a new interdiscipline: oncofertility. Cancer treatment and research. 138: 3-11. 2007.
3) 一般社団法人 日本癌治療学会. 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年度. 金原出版, 東京, 2017

表 2 里親・特別養子縁組制度普及への課題

里親制度・特別養子縁組制度への情報アクセス整備 ・市民公開講座などによる啓発を行う企画の継続 ・学会 HP でのコンテンツ作成やアプリの開発	
生殖医療領域と福祉領域（児童相談所・特別養子縁組団体）、患者との連携	
・生殖医療	里親制度・特別養子縁組制度への理解、患者への情報提供
・福祉領域	生殖医療への理解、がん治療への理解（過剰ながんへの偏見をもたない等）
・患者	里親制度・特別養子縁組制度への理解

- 4) Gardino SL, Jeruss JS, Woodruff TK. Using decision trees to enhance interdisciplinary team work: the case of oncofertility. J Assist Reprod Genet. 2010; 27(5) : 227-31.
- 5) Ito Y, Shiraishi E, Sugimoto K et al.: The utility of decision trees in oncofertility care in Japan. J Adolesc Young Adult Oncol 6: 186-189, 2017.
- 6) 奥島 美香, 繁田 実, 實崎 美奈. 不妊治療従事者による里親・特別養子縁組についての情報提供のあり方 相談所・事業所へのアンケートからみえたこと. 日本受精着床学会雑誌. 34 : 362-368, 2017.
- 7) 杉本 公平, 拝野 貴之, 田中 忠夫: 治療終結に関する不妊患者の意識調査. 日本受精着床学会雑誌. 27: 313-317, 2010.
- 8) 杉本 公平, 加藤 淳子, 拝野 貴之, 田中 忠夫: 不妊治療終結に関する情報提供の在り方 40歳以上の不妊患者を対象に. 産婦人科の実際. 60: 917-922, 2011.
- 9) Shiraishi E, Sugimoto K, Suzuki N, et al.: Study of the Awareness of Adoption as a Family-Building Option Among Oncofertility Stakeholders in Japan. Journal of Global Oncology 4: 1-7, 2018.
- 10) 奈良和子: 精神的アプローチ3ー臨床心理士の立場から. 鈴木 直・竹原祐志編. がん・生殖医療 妊孕性温存の診療. 東京: 医歯薬出版: 230-238. 2013.
- 11) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000169158.html>

—原著論文—

妊孕性温存手術と化学療法後に自然妊娠した 未熟奇形腫の一例 ～がん専門病院からの報告～

Successful pregnancy after fertility-sparing surgery followed by chemotherapy for immature teratoma.
～ A case report from Cancer hospital ～

尾身 牧子、青木 洋一、一瀬 隆行、板橋 彩、中林 誠、太田 絵美、
西村 宙起、金尾 祐之、加藤 一喜、竹島 信宏

Makiko Omi, Yoichi Aoki, Ichinose Takayuki, Aya Itabashi, Makoto Nakabayashi, Emi Ota,
Hiroki Nishimura, Hiroyuki Kanao, Kazuyoshi Kato, Nobuhiro Takeshima,

がん研究会有明病院 婦人科

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

要旨: 未熟奇形腫は若年女性に発症する卵巣悪性腫瘍の一つであり、妊孕性温存が必要とされる場合が多い。

今回我々は、未熟奇形腫に対して妊孕性温存手術施行後に化学療法を行い自然妊娠した1例を経験した。症例は34歳女性で、前医で卵巣腫瘍に対して左付属器切除術を施行し、病理にて未熟奇形腫と診断され当院紹介受診となった。当院での病理診断は未熟奇形腫瘍 Grade2 の診断であったため、BEP 療法 (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) を3コース施行した。化学療法後6ヶ月間無月経であったため、1ヶ月以上あけてFSH値を2回測定したところ高値であったが、その後FSH値は自然に低下し、化学療法9ヶ月後に月経が再開し、1年10ヶ月後に自然妊娠した。

一般にFSH高値は卵巣機能不全の指標として、難治性不妊を示唆する場合が多い。しかし本症例のように、自然に卵巣機能が回復し自然妊娠まで至ることもあることは認識しておく必要がある。

キーワード: 未熟奇形腫、妊孕性温存手術、BEP療法、妊娠、月経

緒 言

未熟奇形腫が含まれる悪性胚細胞腫瘍は本邦の悪性卵巣腫瘍のわずか4%を占める稀な腫瘍である。今回、妊孕性温存手術とBEP(Bleomycin, Etoposide, Cisplatin)療法を施行したのちに月経が再開し、自然妊娠した未熟奇形腫の1例を経験したので報告する。

【症例】

患者: 34歳1妊1産 既婚

既往歴: 自律神経失調症

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 腹部膨満感で前医を受診し骨盤内腫瘍と指摘された。充実部分を伴う13cm大の骨盤内腫瘍と子宮内に妊娠5週相当の胎嚢を認め、前医で左付属器切除術が施行された。左卵巣腫瘍の病理結果が未熟奇形腫であったため当院紹介受診した。

初診時検査所見: AFP4.2ng/mlと正常値であり、他の血液検査所見も正常であった。

前医術前MRI: 子宮前方に大小不同の嚢胞内に充実部を伴う138×108mm大腫瘍を認める。

前医術前CT: 遠隔転移の所見なし。

前医病理組織学的所見: 一部にN/C比の高い細胞からなる神経管様構造をとる未熟成分が散在性にみられる。未熟奇形腫 Grade2 と診断された。

臨床経過: 組織診断の結果からは対側卵巣摘出を含めた根治術が検討されたが、妊孕性温存の希望があったため化学療法を施行する方針となった。化学療法施行に際して生殖医療専門医より卵巣機能不全の可能性も提示したが、経産であるため、受精卵、卵巣組織凍結の希望はなく、術後53日目よりBEP療法を開始し3週間ごとに計3回投与した。投与中はCommon

受付日: 2018年10月22日/受理日: 2018年11月22日

著者連絡先: 青木 洋一

がん研究会有明病院 婦人科: 〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

電話: 03-3520-0111 E-mail: yoichi.aoki@jfc.or.jp

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 による Grade4 の好中球減少症を認めたため、顆粒球コロニー刺激因子を併用し減量することなく投与継続可能であった。化学療法後に月経再開を認めなかったため、化学療法終了6ヶ月後からFSH、LH、 E_2 値を測定した(表)。1ヶ月以上あけて測定したFSH値は高値であったが、その後、値は低下し化学療法終了9ヶ月後から月経が再開した。化学療法終了8ヶ月後に撮影した全身CT検査にて再発所見を認めず、AFP上昇も認めなかったため月経再開後に妊娠を許可した。化学療法終了1年10ヶ月後に自然妊娠し、胎児心拍を確認した。

考 察

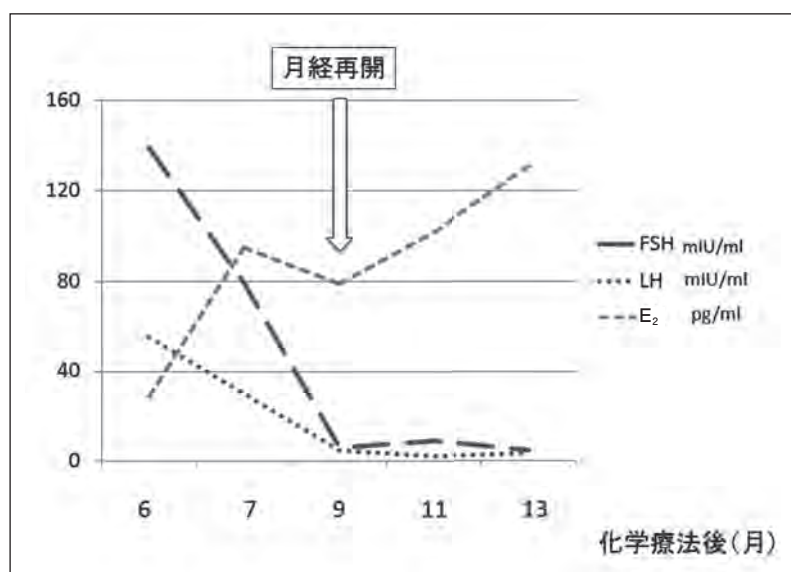
卵巢悪性胚細胞性腫瘍は全悪性卵巢腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍である。卵巢悪性胚細胞性腫瘍の臨床的な特徴は10～20歳の若年層に好発すること、進展が早いものの化学療法に感受性が高くほとんどが片側病変であることである。そのため、妊孕性温存を希望する場合は病側の付属器切除術を施行し、化学療法をなるべく速やかに行うことが勧められる。3、4期の進行例であっても妊孕性温存手術は予後に及ぼさないとされる¹⁾。

未熟奇形腫はgrade1が低悪性度、grade2～3が高悪性度に分類され、1期でgrade1の未熟奇形腫は術後厳重な経過観察を行い、再発した場合に化学療法を行う²⁾、それ以外は化学療法(BEP療法3～4サイクル)の適応となる³⁾。

若年患者では、化学療法中および後の卵巢機能不全(POI; premature ovarian insufficiency)が懸念される。本症例で用いた白金製剤(シスプラチン)は、卵胞発育を障害するだけでなく卵子数も減少させるため、ASCOの性腺毒性分類では中間リスク(30～70%の女性が治療後に無月経となる)に分類される⁴⁾。しかし、3～4サイクルの白金系製剤を用いた治療の後では、ほとんどの場合月経が再開するとされる⁵⁾。卵巢胚細胞性腫瘍に対する妊孕性温存手術後に化学療法を施行しても、少なくとも80%で月経が再開した報告や、妊孕性温存手術後に化学療法を施行した47例のうち61.7%が治療中に無月経になったが、化学療法終了後には91.5%で月経再開したと報告もある^{6) 7)}。

POIは40歳未満の1%にみられ、その原因は多岐にわたり、放射線治療や化学療法といった医原性以外に染色体異常や自己免疫性疾患などがある。確立した診断基準はなく、Anasti⁸⁾は①40歳未満 ②4ヶ月以上の無月経 ③1ヶ月以上の間隔を置いて2回測定したFSH40mIU/ml以上、宮川⁹⁾は①40歳未満 ②6ヶ月以上の続発性無月経 ③FSH55mIU/ml以上、LH18IU/ml以上 ④ E_2 20pg/ml以下としている。POIの診断にはFSHと E_2 値を反復して測定することが推奨される¹⁰⁾。ゴナドトロピン療法前のFSH値が15mIU/ml未満である症例では治療に反応し排卵が起こりやすいが¹¹⁾、FSH値が40mIU/mlより高い症例では排卵可能な卵子は認められず、不可逆的に卵巢機能が低下することが多い¹²⁾。月経再開時期については、ほとんどの症例で化学療法後9ヶ月以内に再開するとされる¹³⁾。本症例は化学療法後6ヶ月の時点で月経再開がなかったためFSH、LH、 E_2 値の測定を開始した。FSHの初回測定値は139mIU/mlで、その1ヶ月半後の値も79mIU/mlと高

表 化学療法後のFSH LH E_2 値



値でありAnastiの診断基準を満たした。その後、E₂値の上昇に続いてFSH値の低下を認め、化学療法後9ヶ月で月経が再開した。

AMH(抗ミュラー管ホルモン)は発育過程の卵胞から分泌されるホルモンで、化学療法による卵巣への影響の指標として用いられることがある。思春期前の症例でも有用とされ¹⁴⁾、化学療法開始後速やかに値は低下し、特にアルキル剤使用後では再上昇しにくいとされる¹⁵⁾。乳がん症例では治療前のAMH値は化学療法後5年間の卵巣機能と骨塩量の予測因子となる¹⁶⁾。ただし、卵巣に相当な影響がないかぎりAMH値は低下しないことと¹⁷⁾、AMH値はあくまでも卵巣機能低下の指標であって、妊娠率の指標ではないことに注意する必要がある。

化学療法後に月経が再開した症例では妊娠は十分可能であり、流産率は一般集団と同頻度とされる。卵巣癌の化学療法後における妊娠許可時期の明確な基準はないが、本邦のガイドラインでは原始卵胞から排卵までの卵胞形成器官を考慮して、3ヶ月ないし6ヶ月の避妊後に妊娠を許可してよいとしている¹⁸⁾。乳がん症例では投与薬剤の体外への排出時期と治療後早期再発および薬物副作用の可能性を考慮して、最終化学療法から4～6ヶ月あけて妊娠許可を勧めている¹⁹⁾。本症例では化学療法終了8ヶ月後のCT検査にて再発がないことと、AFP値が上昇していないことを確認し、月経開始後に妊娠許可を行った。

妊娠性温存を希望する患者に対して、不妊に陥るリスクの程度と生殖補助医療について治療前から患者に説明する必要がある、生殖医療専門医との連携も重要であると考えられている²⁰⁾。挙児を希望する女性患者に対して、本邦で勧められる生殖補助医療として、卵子凍結保存、受精卵の凍結保存、卵巣組織凍結保存の3つの方法がある¹⁸⁾。パートナーがいる本症例では後者2つの方法が考慮される。受精卵の凍結には排卵誘発剤による卵巣刺激を行う期間が必要であるため、速やかに化学療法を施行すべき症例では治療開始の遅れが懸念される。一方、卵巣組織凍結は受精卵の採取に比べると早期に組織を採取できる。卵巣組織の採取は通常腹腔鏡下に行うが、ポート数を減らしポート径を細径化した、より低侵襲な手術方法を行う施設もあり、若年患者には有用である^{21) 22)}。しかし、卵巣悪性症例では移植する卵巣組織に微小残存癌病変(MRD: minimal residual disease)が存在する可能性が指摘されており、今日ではホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、乳がんなどが適応疾患になるとされている²³⁾。本症例では、化学療法施行前に早発閉経と不妊のリスクを説明した後、速やかに化学療法を開始した。しかし、完全な卵巣機能不全のリスクも除外できない状況では、化学療法開始前までに健常側の卵巣凍結も適応として考慮される。術後月経の再開が予想される時期にホルモン値の測定を継続的にを行い、月経再開後にまず自然妊娠を試みる方針となった。

FSH値の上昇は卵巣機能低下を示唆し、妊娠性の低下を示す重要な指標の一つである。しかし本症例のように、化学療法後は一度高値を示しても、その後回復して自然妊娠に至る可能性が認識された。若年女性に対する化学療法後の卵巣機能の評価は、複数回にわたって行うことが重要と考えられた。

引用文献

- 1) Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, et al. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017; 147(3) : 493-496.
- 2) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2938-2943.
- 3) Ovarian Cancer Guideline (Version 1.2014) . NCCN Clinical practice guidelines in oncology . http://www.nccn.orh/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 4) 化学療法および放射線治療による性腺毒性のリスク分類、ASCO2013.
- 5) Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989; 111: 22-7.
- 6) Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2792-7.
- 7) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89(2) : 391-8.
- 8) Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998; 70(1) : 1-15.
- 9) 宮川勇生. 早発卵巣不全. *日産婦誌* 2000; 52: 1237-1245.
- 10) Baber R, Abdalla H, Studd F. The premature menopause. *Progress in Obstetrics and gynecology*. Vol 9. Edingurgh: Churchill Livigstone; 1991: 209-26.
- 11) Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effect of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007 87: 878-861.
- 12) Goldenberg RL, Grodin JM, Rodbard D, et al. Gonadotropins in women with amenorrhea. The use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. 1973; 116(7) : 1003-12.
- 13) Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1015.
- 14) Brougham MFH, Crofton P, Johnson FJ, et al. Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and post- pubertal girls treated for cancer: a prospective study. *Eur J Cancer*, submitted for publication.
- 15) Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, et al. Anti-Mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 280-5.
- 16) Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-

- Mullerian hormone in predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1336-43.
- 17) Gosden RG, Telfer E, Faddy MJ, et al. Ovarian cyclicity and follicular recruitment in unilaterally ovariectomized mice. J Reprod Fertil 1989; 87: 257-64.
- 18) 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. 日本癌治療学会.
- 19) Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European society of breast cancer specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer. 2012; 48: 3355-77.
- 20) Adolescent and young adult oncology, ver.2 2014. Featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl compr canc Netw. 2014; 12: 21-32.
- 21) Kikuchi I, Kagawa N, Silber S, et al. Oophorectomy for fertility preservation via reduced-port laparoscopic surgery. Surg Innov. 2013; 20 (3) : 219-24.
- 22) Kikuchi I, Kumakiri J, Aoki Y, et al. Reduced-port surgery in gynecologic fields. Gynecol Minim Invasive Ther. 2015; 4: 110-115.
- 23) 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. 2013; 30: 11-24.

—原著論文—

がん生殖医療における卵巣刺激方法の変遷

The transition of ovarian stimulation in oncofertility

林 裕子^{1) 2)}、片桐 由起子^{1) 2)}、福田 雄介^{1) 2)}、臼井 健人^{1) 2)}、森田 峰人^{1) 2)}Yuko Hayashi^{1) 2)}, Yukiko Katagiri^{1) 2)}, Yusuke Fukuda^{1) 2)}, Kento Usui^{1) 2)}, Mineto Morita^{1) 2)}

1) 東邦大学医療センター大森病院リプロダクションセンター

1) Reproduction Center, Toho University Omori Medical Center

2) 東邦大学医学部産科婦人科学講座

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University Graduate School of Medicine

抄録： 近年、若年女性患者のがん治療においては、治療による卵巣機能の低下を懸念した妊孕性温存に向けた医療提供が必要とされている。当院では各種がん患者に対する妊孕性温存として未受精卵子凍結および胚凍結に2008年より取り組んでいる。2008年11月から2017年6月までに当院で未受精卵子凍結または胚凍結を行った担がん症例について後方視的検討を行った。

未受精卵子凍結を行った症例は16例で、患者の平均年齢は 36.4 ± 4.2 歳、AMHの中央値は $2.29(1.06-15.1)$ ng/ml、15例は未婚、1例は離婚予定の患者であった。採卵周期数は中央値2(1-3)周期、総凍結卵子数は5(1-12)個であった。原疾患は乳癌が最も多く13(87%)例で、その他は子宮頸癌が2例(乳癌と合併が1例)、卵巣癌1例、急性リンパ性白血病が1例であった。16例のうち、原疾患の治療が終了しパートナーが得られ不妊治療を再開した患者は2例で、いずれも胚移植にむけて準備中である。

胚凍結を行った症例は11例で、患者の平均年齢は 35.3 ± 5.3 歳、AMHの中央値は $3.57(1.05-8.48)$ ng/ml、採卵周期数の中央値は1(1-5)周期、採卵総数は12(2-26)個、凍結胚総数は4(1-10)個であった。原疾患は乳癌が10例(91%)、子宮体癌が1例であった。1例は乳癌手術後の放射線療法終了後に自己タイミングにより妊娠が成立し、出産に至った。1例は初診から6年後、原疾患治療後に当院で融解胚移植を2回施行、さらに他院で採卵し1回の胚移植を行ったが妊娠せず不妊治療を終了した。1例は原疾患により胚凍結の1年後に死亡となった。他8例は原疾患の治療中である。

乳癌症例では当初レトロゾール単独による低刺激を行っていたが、その後はアンタゴニスト法、アゴニスト法による卵巣刺激を選択するようになり2015年以降はレトロゾール併用のアンタゴニスト法を主流として行っている。

未受精卵子凍結、胚凍結いずれにおいても、原疾患は乳癌の割合が高く、術後ホルモン療法などで原疾患の治療が終了するまでに数年を要する症例が多く、現時点では胚移植に至る症例はまだ少数である。移植成績や妊娠経過などについては今後症例を蓄積しさらなる検討が必要であると考えられた。

キーワード：がん生殖、卵巣刺激法、ランダムスタート、未受精卵子凍結、胚凍結

緒 言

がんは我が国の死因の第一位であり、小児および思春期・若年成人(adolescent and young adult: AYA)世代からがんの罹患は認められ、自殺や事故を除くとがん死が最も多い¹⁾。一方、がん治療の進歩による長期生存、晩婚化によるがん治療後の妊孕性への関心も高まりつつあり、2006年には米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)から若年がん患者に対する妊孕性温存療法に関するガイドラインが示され、さらに2013年に改訂されるなど、若年女性患者のがん治療においては治療による卵巣機能の低下を懸念した妊孕性温存に向け

た医療提供が必要とされている^{2) 3)}。

生殖医療や配偶子・胚・性腺組織の凍結技術の大きな進歩を背景として、女性がん患者における妊孕性温存治療法としては、初経開始後であれば未受精卵子凍結保存・胚凍結保存が可能であり、2004年に卵巣組織凍結による生児獲得が報告されて以降、初経開始前の女兒に対する卵巣組織凍結保存も選択肢として挙げられるようになった⁴⁾。しかし、卵巣組織内にがん細胞の存在が予想される卵巣癌や白血病などは卵巣組織移植時にがん細胞の再移植のリスクがあり、また血液疾患では採卵時の卵巣出血の危険性が高いため、適応については個々に十分な検討が必要である。

受付日：2018年11月6日／受理日：2018年12月17日

著者連絡先：林 裕子

東邦大学医療センター大森病院リプロダクションセンター：〒466-8560 東京都大田区大森西6-11-1

電話：03-3762-4151 E-mail：yuko.hayashi@med.toho-u.ac.jp

がん生殖医療においては原疾患の治療が最優先であり、がん治療前の卵子・胚凍結までの時間的猶予がない中で生殖医療を実施しなければならない。そのような患者背景に考慮し、近年では月経初期からの刺激に固執せず、卵胞期後期や黄体期から卵巣刺激を開始するランダムスタートがはじまった。また、乳癌などのホルモン感受性腫瘍においては卵巣刺激による高エストロゲン状態は原疾患への悪影響を与えることが懸念されているため、レトロゾールを併用した卵巣刺激が行われるようになっており、原疾患の特性に留意した卵巣刺激方法を選択することが望ましい⁵⁾。

当院では各種がん患者に対する妊孕性温存として未受精卵子凍結および胚凍結に取り組んできたが、がん生殖医療の発展にあわせてその方法も変化してきている。今回我々は、これまでに当院でおこなってきたがん生殖医療について後方視的に検討した。

方法

2008年11月から2017年6月までに当院で未受精卵子凍結または胚凍結を行った担がん症例について、年齢、原疾患などの患者背景やAMH値、採卵周期数、採卵数、凍結卵子数または胚数などについて後方視的検討を行った。

いずれの症例も原疾患治療の抗がん剤治療やホルモン療法開始前に未受精卵子凍結を行った。

卵巣刺激方法はGnRHアンタゴニスト法（以下アンタゴニスト法）、GnRHアゴニスト法であるショートプロトコール（以下ショート法）、ロングプロトコール（以下ロング法）などの調節卵巣刺激方法で行い、乳癌などエストロゲン上昇を抑えることが望ましい原疾患患者においては適宜アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールを使用した低刺激法を用いた（図1）。また、一般的な調節卵巣刺激法では卵巣刺激を月経早期から開始し、採卵までに約2週間程度の日数が必要であるが、初診時が月経早期でない患者においては次回月経開始までの期間を有効に活用するためにランダムスタート法により卵胞期後期や黄体期から卵巣刺激を開始した。ランダムスタート法においてもLHサージの抑制としてGnRHアンタゴニストを併用した（図2）。

結果

未受精卵子凍結および胚凍結各群の年齢、AMH値、採卵周期数等の平均値または中央値未受を表1に示した。

未受精卵子凍結を行った症例は16例で、患者の平均年齢は 36.4 ± 4.2 歳、AMHの中央値は2.29(1.06-15.1) ng/ml、15例は未婚、1例は離婚予定の患者であった。原疾患は乳癌が最も多く13例(87%)で、その他は子宮頸癌が2例(乳癌と合併が1例)、卵巣癌1例、急性リンパ性白血病が1例であった（図3）。

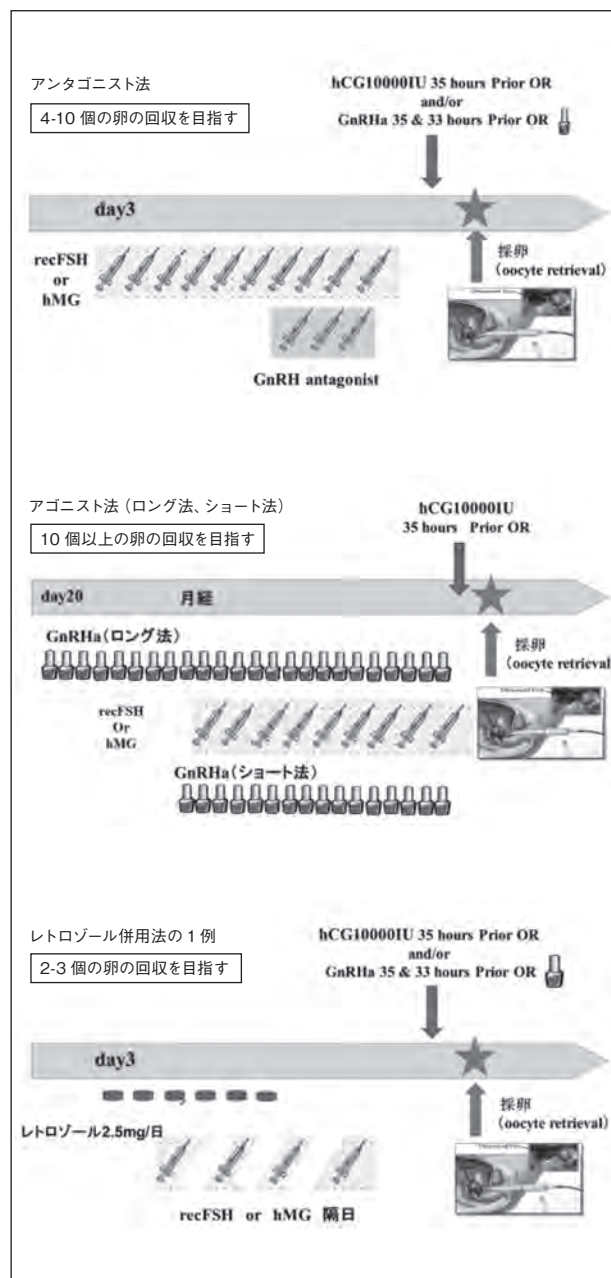


図1 卵巣刺激方法の概要（上記3枚）

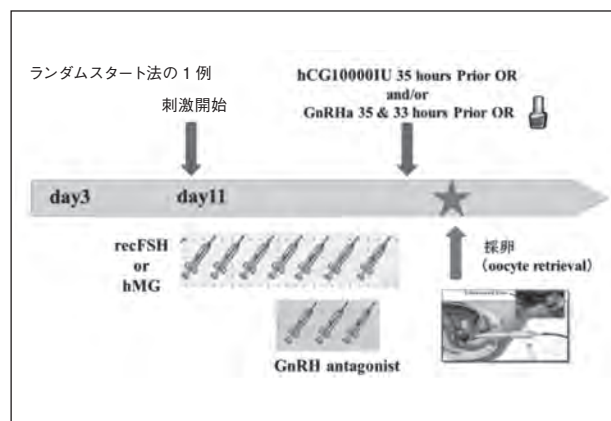


図2 ランダムスタート法の概要

表 1 年齢、AMH 値、採卵周期数等の平均値または中央値

	平均値または中央値(標準偏差または範囲)	
	未受精卵子凍結群 16例	胚凍結群 11例
年齢(歳)	36.4(±4.2)	35.3(±5.3)
AMH(ng/ml)	2.29(1.06 - 15.1)	3.57(1.05 - 8.48)
採卵周期数	2(1 - 3)	1(1 - 5)
総採卵数	8.2(±5.1)	11.9(±8.4)
総凍結数	5.9(±3.3)	4.3(±3.0)
受診から初回採卵 までの日数	25(2-62)	18(8-36)

年齢、総採卵数、総凍結数は平均値と標準偏差、AMH 値と採卵周期数、初回採卵までの日数は中央値と範囲を示した。

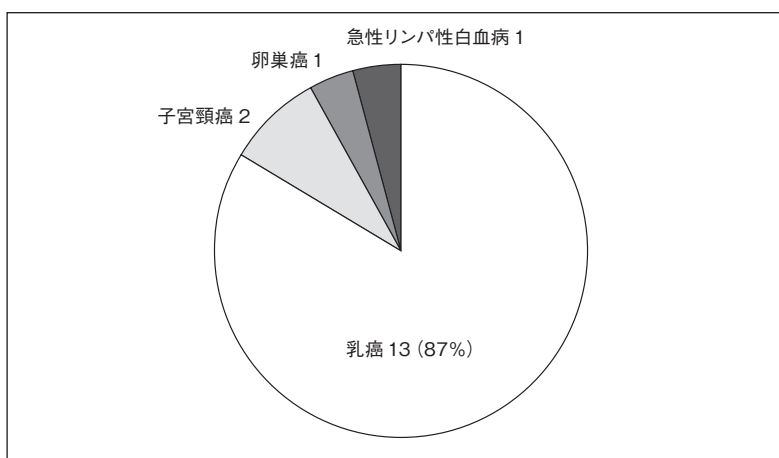


図 3 未受精卵子凍結患者の原疾患内訳

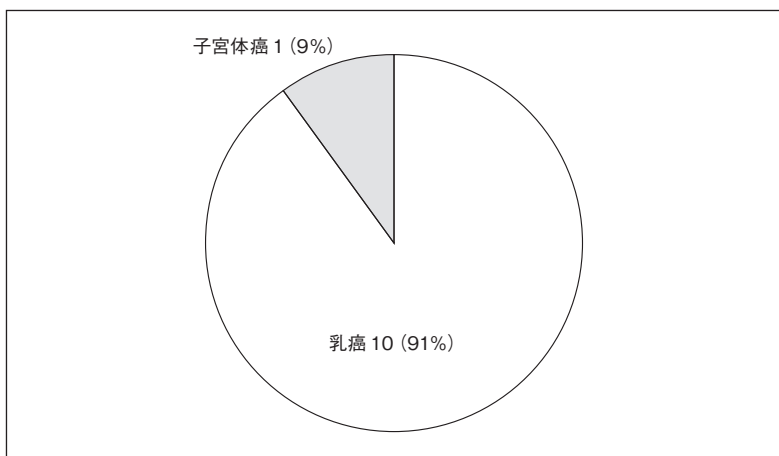


図 4 胚凍結患者の原疾患内訳

採卵周期数は中央値 2(1-3)周期、総凍結卵子数は平均 5.93 ± 3.30 個であった。初診から初回採卵までの日数は中央値 25(2-62)日であった。

胚凍結を行った症例は 11 例で、患者の平均年齢は 35.3 ± 5.3 歳、AMH の中央値は $3.57(1.05-8.48)$ ng/ml、原

疾患は乳癌が 10 例(91%)、子宮体癌が 1 例であった(図 4)。採卵周期数の中央値は 1(1-5) 周期、採卵総数は平均 11.9 ± 8.4 個、凍結胚総数は平均 4.3 ± 3.0 個であった。初診から初回採卵までの日数は 18(8-36)日であった。

卵巣刺激方法は、乳癌症例では 2008 年からレトロゾー

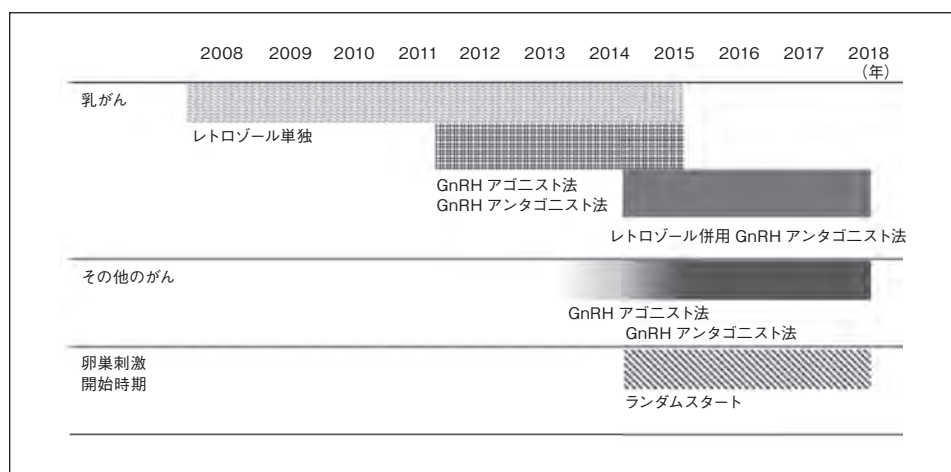


図5 当院における癌生殖卵巣刺激方法の変遷

ル単独による低刺激を行っていたが、2012年から2015年にかけてはアンタゴニスト法、アゴニスト法による卵巣刺激を行ってきた。2015年以降はレトロゾール併用のアンタゴニスト法が主流となっていた(図5)。

卵巣癌症例では術前28日で初診となり卵巣摘出の手術時に採卵を行う方針とした。ロング法での卵巣刺激で採卵周期数は1回であったが凍結卵子数は10個であった。

急性リンパ性白血病症例(33歳)は初診時に化学療法開始直前であったため、完全寛解後、同種移植前に卵巣凍結を行った。卵巣刺激開始時のAMHは0.10ng/mlと低値であったがアンタゴニスト法により成熟卵子2個の凍結となった。

子宮頸癌症例(41歳、AMH 2.79ng/ml)は他院で広汎子宮頸部摘出術を施行し、術後1年5か月で卵子凍結を希望されて来院され、ロング法で卵巣刺激を行い3個の卵子凍結を行った。

子宮体癌症例(33歳、AMH未検)では初診の11日後に手術により子宮と付属器摘出予定となっており、ランダムスタート、アンタゴニスト法での卵巣刺激を行い、初診後8日目に採卵し採卵数3個、胚凍結1個の結果であった。

2015年以降はランダムスタート法が行われるようになり、ランダムスタート法での初診から初回採卵までの最短日数は2日、最長で11日であった。

凍結後の治療転帰であるが、未受精卵子凍結を行った16例のうち、原疾患の治療が終了しパートナーが得られて不妊治療を再開した患者は2例(卵子凍結時41歳、42歳の乳癌患者2名)で、いずれも胚移植にむけて準備中である。また、2例は原疾患の治療は終了したがパートナーが得られておらず、不妊治療の再開には至っていない。胚凍結を行った11例については、1例は乳癌手術後の放射線療法終了後に自己タイミングにより妊娠が成立し、出産に至った(胚凍結時39歳、自然妊娠時41歳)。1例は初診か

ら6年後、原疾患治療後に当院で融解胚移植を2回施行、さらに他院で採卵し1回の胚移植を行ったが妊娠せず不妊治療を終了した(胚凍結時44歳、乳癌)。1例は原胚凍結から3年4か月後に原疾患により死亡した(胚凍結時24歳、乳癌)。他8例は原疾患の治療中であり、うち1例は原疾患治療中に離婚したため、不妊治療終了となった。

考 察

がん生殖医療においては原疾患の治療が最優先事項であるため、患者は原疾患の化学療法やホルモン療法などの開始前に卵子・胚凍結を希望されて来院されている。乳がんでは術後化学療法の開始については最大12週遅らせて妊孕性温存療法を行うことができるとされており、本検討では乳がん患者での採卵周期数は両群において8割以上が1～2周期であり、初診時から原疾患の化学療法またはホルモン療法までの日数は12～88日であった。

アンタゴニスト法による卵巣刺激において通常の卵胞期初期からの卵巣刺激と卵胞期初期以外の時期から開始するランダムスタート法を比較したところ、成熟卵子回収数や受精率に有意差がないことが既に示されており、受診から可及的速やかに卵巣刺激および採卵、卵子または胚凍結を行うことが重要である⁶⁾。本検討ではランダムスタート法により最短で初診2日後に採卵を行うことができた症例もあり、月経発来後で卵胞発育が認められる症例においては卵巣凍結ではなく卵子凍結で対応できると考えられた。

未受精卵子凍結では良好胚を得るためには複数の卵子が必要であり、受精率および妊娠率は凍結卵子と新鮮卵子との比較では同等であったが融解卵子あたりの妊娠率は4.5～12%であり、妊娠に必要な卵子数は8～22個であることが推測される⁷⁾。本検討では総凍結卵子数は平均5.93±3.30個という結果であった。初回採卵で得られた卵子が3個以

下であった症例では全例2回目の採卵を行った。

また、35歳以下では凍結卵子数に比例して妊娠率が増加するが、35歳以上では凍結卵子数11個以上では妊娠率が35.6%で横ばいになるとの報告があり、採卵時の年齢が妊娠成績に関与していると考えられる⁸⁾。本検討で未受精卵子凍結を行った症例の平均年齢は 36.4 ± 4.2 歳であり、凍結卵子数の目標をどの程度に設定すべきかについてはARTに許容される期間も含めて、今後症例ごとに検討が必要である。

卵巣刺激方法の変遷として、乳がん症例では2008年からレトロゾール単独によるエストロゲン上昇を抑制した低刺激を選択していたが、凍結卵子数／胚数が不十分であったことから、2012年から2015年にかけてはアンタゴニスト法、アゴニスト法による卵巣刺激を行ってきた。2015年以降はレトロゾール併用のアンタゴニスト法が主流となっており、エストロゲン抑制と採卵効率上昇の両立を目指す方法に変化してきた。

未受精卵子凍結、胚凍結いずれにおいても、原疾患は乳癌の割合が高く、術後ホルモン療法などで原疾患の治療が終了するまでに数年を要する症例が多く、現時点では胚移植に至る症例はまだ少数であった。移植成績や妊娠経過などについては今後症例を蓄積しさらなる検討が必要であると考えられた。

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。

引用文献

- 1) 平成28年人口動態統計月報年系(概数)の概況.
- 2) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH. Et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 24(18) :2917-31. 2006.
- 3) 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(19) : 2500-10. 2013.
- 4) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 364(9443) : 1405-10. 2004.
- 5) Oktay K, Hourvitz A, Sahin G. et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab. 91(10) : 3885-90. 2006.
- 6) Cakmak H, Katz A, Cedars MI. et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 100(6) : 1673-80. 2013.
- 7) Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 99(1) : 37-43. 2013.
- 8) Cobo A, García-Velasco JA, Coello A. et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 105(3) : 755-764. 2016.

—原著論文—

109 例の卵巢悪性胚細胞腫瘍サバイバーにおける 生殖アウトカムの検討

Reproductive outcomes of 109 malignant ovarian germ cell tumor survivors

玉内 学志、吉原 雅人、吉田 康将、森山 佳則、梶山 広明

Satoshi Tamauchi, Masato Yoshihara, Kosuke Yoshida, Yoshinori Moriyama, Hiroaki Kajiyama

名古屋大学医学部 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University

抄録:

【緒言】卵巢悪性胚細胞腫瘍は若年者に好発し、かつては極めて予後不良な疾患であったが、BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法が導入されて以降、治療成績は劇的に向上し、今や妊孕性を温存しながら治癒可能な疾患となっている。しかし、比較的稀な疾患であるため、卵巢悪性胚細胞腫瘍サバイバーの実際の妊娠数やその頻度に関する詳細は少ない。今回の研究では、当研究室が主宰する多施設共同研究の登録患者から、卵巢悪性胚細胞腫瘍サバイバーの生殖アウトカムについて調査したので、報告する。

【方法】妊孕性温存治療を行った45歳以下の卵巢悪性胚細胞腫瘍患者を同定した後、当該患者の治療を行った登録施設へ生殖アウトカムに関する調査票を送付し、回答が得られた症例を解析の対象とした。調査票では、婚姻状況、妊娠出産、挙児希望の有無、月経の状況に関する情報を収集した。出産症例に関しては、妊娠合併症の有無や児の出生体重等についても情報収集した。

【結果】悪性卵巢腫瘍患者5,057例中、45歳以下の卵巢悪性胚細胞腫瘍症例は156例あり、この内、妊孕性温存治療が行われたのは115例であった。観察期間の中央値は10.6 (1.3-30.3) 年で、死亡または再発後治療によって妊孕性を喪失した6例を除外し、109例の患者が生殖アウトカムの解析対象となった。組織型の内訳は未熟奇形腫42例、未分化胚細胞腫37例、卵黄嚢腫瘍27例、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化3例であった。

109例の追加調査の結果、治療後に積極的な挙児希望を有した45例中、43例 (95.6%) が妊娠に至っていた。妊娠の総数は66件であり、40例の卵巢悪性胚細胞腫瘍サバイバーにおいて、計56人の生児が誕生した。

40例の出産例の内、30例 (75.0%) は術後化学療法を経験していた。また、II期以上の進行症例が8例 (20.0%) あった。卵巢悪性胚細胞腫瘍治療から妊娠に至るまでの期間の中央値は4.4 (1.3-19.2) 年で、治療時点で既婚であった症例で2.8年 (1.3-5.9)、治療時点で未婚だった症例で6.6年 (2.0-19.2) であった。

【結論】妊孕性が温存された卵巢悪性胚細胞腫瘍サバイバーの生殖アウトカムは、良好であることが示された。進行症例、再発症例であっても治癒し生児を得る症例があるため、妊孕性温存については、症例ごとの適切なマネジメントが求められる。

キーワード: 卵巢悪性胚細胞腫瘍、妊孕性温存、がんサバイバー、生殖アウトカム

緒言

卵巢悪性胚細胞腫瘍 (MOGCT) は若年者に好発する疾患であり¹⁾、全卵巢悪性腫瘍の1-2%を占める²⁾。化学療法が開発される以前に、手術単独の治療が行われた症例の治療率はほぼ0%で、I期でも5-20%であったが³⁾、BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 療法が導入されて以降、劇的に予後が改善し、治療率は早期例ではほぼ100%、進行例でも75%以上まで治療成績が向上した⁴⁾。BEP療法は卵巢毒性が小さ

いとされており⁵⁾、治療後に生児を得ることも可能だが、どれだけのサバイバーが実際に妊娠し生児を得ているかについての詳細は少ない。これは、MOGCTが比較的稀な疾患であることに加え²⁾、平均初産年齢と⁶⁾、MOGCTの好発年齢とに5年以上の乖離があり、サバイバーの妊娠アウトカムを集積することが困難であるためと考えられる。今回我々は、当研究室が主宰する多施設共同研究の登録患者から、MOGCTサバイバーの生殖アウトカムについて調査しまとめたため、報告する。

受付日: 2018年11月19日 / 受理日: 2018年11月28日

著者連絡先: 玉内 学志

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座: 〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地

電話: 052-744-2261 E-mail: tama-sato@med.nagoya-u.ac.jp

方 法

1986年1月から、名古屋大学および関連施設において、卵巣腫瘍に対する治療を行った症例の登録・集積を行った。登録に際しては、中央病理診断にて、すべての病理標本が一人の病理医により検鏡され、WHOの診断基準に基づいて最終診断された。本調査研究は名古屋大学の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に準拠して行われた。

2016年12月時点で、データベースに登録される全患者から、45歳以下のMOGCT患者を抽出した。妊孕性温存治療が行われた症例について、生殖アウトカムに関する調査表を、登録施設へ送付し回答を得た。本研究では、妊孕性温存状態を「子宮と少なくとも片側の卵巣が温存されており、全骨盤領域への放射線照射が行われていない状態」と定義した。本研究で利用したデータベース上の患者情報は、発症時年齢、組織型、FIGO手術進行期、初回治療日、手術術式、化学療法レジメン、転帰、転帰日であり、調査票で追加収集した情報は、治療前後の妊娠出産数、結婚状況、治療後の月経状況、妊娠方法、児の在胎週数、児の出生体重、妊娠合併症の有無である。

結 果

対象期間内に同定した5,057例の全卵巣腫瘍患者の内、45歳以下のMOGCT症例は156例あり、この内115例(73.7%)で妊孕性温存治療が行われていた。115例の内、5例が癌死し、1例が再発時の放射線照射で妊孕性を喪失したため、生殖アウトカムの調査はそれらを除く109名に対して行った。

妊孕性温存治療が行われたMOGCTサバイバーの患者背景を表1に示す。109名の発症時年齢の中央値は23.1歳(5.0-45.0)で、観察期間の中央値は10.6年(1.3-30.3)だった。組織型の内訳は卵黄嚢腫瘍27例(24.8%)、未熟奇形腫42例(38.5%)、未分化胚細胞腫37例(33.9%)、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化(MTMCT)3例(2.8%)だった。I期の症例が79例(72.5%)で、II期以上の症例が30例(27.5%)だった。術後化学療法は72例(66.0%)で行われており、再発が7例(6.4%)で認められたが、いずれも寛解している。

化学療法後の月経状況を表2に示す。術後化学療法を行った72例の内、58例(80.6%)で正常月経が回復しており、回復までの期間の中央値は6ヶ月(1-19)であった。

表3にMOGCTサバイバーの妊娠アウトカムを示す。治療後に積極的な挙児希望を有した45例の内、43例(95.6%)が妊娠に至った。総妊娠数は66件に上った。不妊治療を行った症例は7例(15.6%)であった。出産に至った症例は40例(88.9%)であり、計56人の生児が得られた。

表1 妊孕性温存したMOGCTサバイバーの患者背景 (n=109)

発症時年齢中央値, 年 (範囲)	23.1 (5.0-45.0)
観察期間中央値, 年 (範囲)	10.6 (1.3-30.3)
組織型	
卵黄嚢腫瘍, n (%)	27 (24.8)
未熟奇形腫, n (%)	42 (38.5)
未分化胚細胞腫, n (%)	37 (33.9)
成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化, n (%)	3 (2.8)
FIGO 病期	
I 期, n (%)	79 (72.5)
II 期, n (%)	10 (9.2)
III 期, n (%)	19 (17.4)
IV 期, n (%)	1 (0.9%)
残存腫瘍	
あり, n (%)	12 (11.0)
術後化学療法	
あり, n (%)	72 (66.0)
再発	
あり, n (%)	7 (6.4)

FIGO: federation of international gynecological oncology

表2 化学療法後の月経状況 (n=72)

化学療法レジメン, n (%)	
BEP/BEC	47 (65.3)
PVB	21 (29.2)
PVAC/VAC	3 (4.2)
CDDP	1 (1.4)
化学療法後の正常月経の回復, n (%)	
あり	58 (80.6)
なし	2 (2.8)
不明	12 (16.7)
月経回復までの期間, 月 (範囲)	6 (1-19)

BEP; bleomycin/ etoposide/ cisplatin, BEC; bleomycin/ etoposide/ carboplatin, PVB; cisplatin/ vinblastine/ bleomycin, PVAC; cisplatin/ vincristine/ actinomycin D/ cyclophosphamide, VAC; vincristine/ actinomycin D/ cyclophosphamide, CDDP; cisplatin

表3 MOGCT サバイバーの妊娠アウトカム (n=109)

挙児希望あり n=45	妊娠症例, n (%)	43 (95.6)
	総妊娠回数, n	66
	不妊治療, n (%)	7 (15.6)
	一般不妊治療	5
	体外受精	2
	出産症例数, n (%)	40 (88.9)
	66 件の妊娠転帰	
	生産, n (%)	56 (84.8)
	満期産, n	54
	早産, n	2
挙児希望なし, 不明 n=64	流産, n (%)	10 (15.2)
	未婚症例, n (%)	36 (56.3)
	本調査時点で 20 歳未満, n	7
	治療前に出産歴がある症例, n (%)	6 (9.4)

表 4 生児を獲得したサバイバーの背景 (n=40)

治療時年齢中央値, 年 (範囲)	25.4 (11.4-32.8)
妊孕性温存治療から妊娠までの期間, 年 (範囲)	4.4 (1.3-19.2)
治療時既婚, 年 (範囲)	2.8 (1.3-5.9)
治療時未婚, 年 (範囲)	6.6 (2.0-19.2)
組織型, n (%)	
未熟奇形腫, n (%)	19 (47.5)
卵黄嚢腫瘍, n (%)	9 (22.5)
未分化胚細胞腫, n (%)	11 (27.5)
成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化, n (%)	1 (2.5)
FIGO 進行期	
I 期, n (%)	32 (80.0)
II 期, n (%)	3 (7.5)
III 期, n (%)	5 (12.5)
IV 期, n (%)	0
術後化学療法, n (%)	30 (75.0)
BEP, n (%)	20 (50.0)
PVB, n (%)	7 (17.5)
PVAC/VAC, n (%)	3 (7.5)
MOGCT 再発後の出産症例, n (%)	2 (5)

FIGO; federation of international gynecological oncology, MOGCT; malignant ovarian germ cell tumor, BEP; bleomycin/ etoposide/ cisplatin, PVB; cisplatin/ vinblastine/ bleomycin, PVAC; cisplatin/ vincristine/ actinomycin D/ cyclophosphamide, VAC; vincristine/ actinomycin D/ cyclophosphamide

生児を得た40例の背景を振り返ると(表4)、妊孕性温存治療から妊娠に至るまでの期間の中央値は4.4年(1.3-19.2)だった。術後化学療法を経験した症例は30例(75%)に上った。MOGCT再発を乗り越えて生児を獲得した症

例が2例(5%)あった。

図1に妊孕性温存治療時年齢と治療後第一子出産時年齢の分布を示す。35歳以降にMOGCT治療を受けた症例での出産症例はなかった。一方で、妊孕性温存治療後に35歳以上で出産に至った症例が6例あり、1例は40歳で出産に至っていた。

考 察

MOGCTサバイバーの生殖アウトカムは、腫瘍学的成績に付随して報告されているものが多く^{3) 7) ~ 9)}、本研究のように、妊娠アウトカムに主眼を置き、サバイバー全例の追加調査を行って報告した研究は、これまでになかった。30年以上に亘って5,000例を超える悪性卵巣腫瘍症例を蓄積した結果、過去最大の規模でMOGCTサバイバーの生殖アウトカムを検討することができた。

本研究が明らかにした最も重要な知見は、MOGCTサバイバーは、積極的に挙児を望めば9割以上が妊娠に至ることができたという点である。現行の卵巣がん治療ガイドラインにおいては、MOGCTサバイバーの妊娠について、「治療後に妊娠し健常児を得たという報告もあり¹⁰⁾という記載にとどまっており、MOGCTを克服した後、将来の妊娠がどれだけ望めるのか、具体的な数値を患者に提示することができなかった。MOGCT患者が希望を持ってがんをたたかうためには、BEP療法によって治療可能であるという腫瘍学的予後だけでなく、将来の妊娠が十分可能であるという生殖アウトカムを共に示すことが、より有用と考えられた。

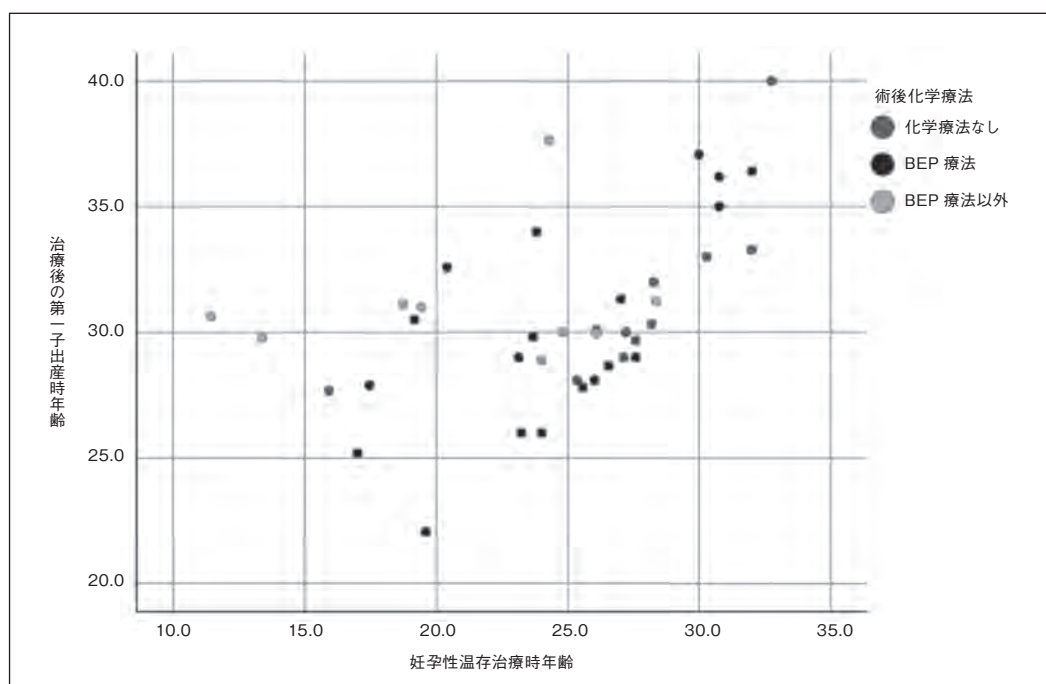


図 1 妊孕性温存治療時年齢と治療後第一子出産時年齢

妊孕性温存治療を何歳まで適応して良いかは議論の分かれるところである。当科ではこれまで、子宮頸がんや子宮体がんに対する妊孕性温存治療を、45歳を上限として行っており¹¹⁾¹²⁾、同様に本研究でも45歳を患者選択における上限と定めた。これらの既報や本研究においては、40歳での出産例が存在し、また、40歳を超えての妊娠例もあるため、根治性が担保されていれば40歳以降の症例でも妊孕性温存治療を適応して良いと考えられる。

出産に至った40例の内、8例(20%)はII期以上の症例であり、また、再発治癒後の出産症例も2例(5%)あった。526例の進行MOGCT症例において、子宮温存は、子宮摘出に比して予後を悪化しないという報告もなされており⁸⁾、進行症例や再発症例であっても、治癒し妊娠出産に至る症例もあるため、患者の状態に応じて、妊孕性温存治療という選択肢を検討することが重要であると考えられた。

当研究室の主宰する多施設共同研究は、婦人科施設で構成されているため、登録患者は婦人科で治療が行われた症例のみである。MOGCTは小児期の発症例も多いが⁹⁾、小児科等の他科で治療を受けた症例は登録されておらず、Adolescent and Young Adult (AYA) 世代の全世代を含めた研究ではない点が、本研究の最大のリミテーションである。

また、本研究における生殖アウトカムに関する調査は、登録施設に調査票を送付し回収する方法をとったため、調査の時点でカルテから読み取れなかった情報はすべて欠損値となっている。表2の月経回復不明12例や、表3の挙児希望不明22例などがその例である。多施設共同の後方視的検討のリミテーションと考えられる。

結 論

妊孕性が温存されたMOGCTサバイバーの生殖アウトカムは、良好であることが示された。進行症例、再発症例であっても治癒し生児を得る症例があるため、妊孕性温存については、症例ごとの適切なマネジメントが求められる。

謝 辞

中央病理診断を担当していただいた名古屋大学医学部保健学科病態解析学講座の長坂徹郎先生と、東海卵巣腫瘍研究会のすべてのメンバーに謝意を表します。

引用文献

- 1) H. J. Norris and R. D. Jensen, "Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents," *Cancer*, 30(3) : 713-9. Sep. 1972.
- 2) J. T. Quirk and N. Natarajan, "Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999," *Gynecol. Oncol.* 97(2) : 519-523. 2005.
- 3) D. M. Gershenson, "Management of ovarian germ cell tumors," *J. Clin. Oncol.* 25(20) : 2938-2943. 2007.
- 4) S. Williams, J. A. Blessing, S. Y. Liao, H. Ball, and P. Hanjani, "Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group," *J. Clin. Oncol.* 12(4) : 701-706. 1994.
- 5) B. D. M. Gershenson, "Menstrual and Reproductive Function After Treatment With Combination Chemotherapy for Malignant Ovarian Germ Cell Tumors," *Am. Soc. Clin. Oncol.* 6(2) : 270-275. 2016.
- 6) N. Muramatsu and H. Akiyama, "Japan: Super-aging society preparing for the future," *Gerontologist*, 51(4) : 425-432. 2011.
- 7) J.-Y. Park, D.-Y. Kim, D.-S. Suh, J.-H. Kim, Y.-M. Kim, Y.-T. Kim, and J.-H. Nam, "Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors," *Gynecol. Oncol.* 145(3) : 513-518. Jun. 2017.
- 8) J. K. Chan, K. S. Tewari, S. Waller, M. K. Cheung, J. Y. Shin, K. Osann, and D. S. Kapp, "The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors," *J. Surg. Oncol.* 98(2) : 111-116. 2008.
- 9) J.-Y. Park, D.-Y. Kim, D.-S. Suh, J.-H. Kim, Y.-M. Kim, Y.-T. Kim, and J.-H. Nam, "Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors," *Gynecol. Oncol.* 137(3) : 418-422. 2015.
- 10) 金原出版, "卵巣がん治療ガイドライン2015年版," p. 177.
- 11) S. Tamauchi, H. Kajiyama, J. Sakata, R. Sekiya, S. Suzuki, M. Mizuno, F. Utsumi, K. Niimi, T. Kotani, K. Shibata, and F. Kikkawa, "Oncologic and obstetric outcomes of early stage cervical cancer with abdominal radical trachelectomy: Single-institution experience," *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 42(12) : 2016.
- 12) S. Tamauchi, H. Kajiyama, F. Utsumi, S. Suzuki, K. Niimi, J. Sakata, M. Mizuno, K. Shibata, and F. Kikkawa, "Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer," *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 44(1) : 2018.

—原著論文—

若年性卵巣明細胞癌における予後因子と 妊孕性温存手術の影響：多施設後方視的調査研究

Effect of fertility-sparing surgery on young patients
with clear-cell ovarian carcinoma: multicenter retrospective study

吉原 雅人、梶山 広明、玉内 学志、吉川 史隆

Masato Yoshihara, Hiroaki Kajiyama, Satoshi Tamauchi, Fumitaka Kikkawa

名古屋大学医学部 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University

抄録：

【緒言】明細胞癌は、本邦の上皮性卵巣癌において漿液性癌に次いで頻度の高い組織型である。一方、約10%の上皮性卵巣癌は生殖年齢に発症し、治療法の選択に苦慮することも少なくない。今回我々は、若年性卵巣明細胞癌の予後因子を検討し、その中でも妊孕性温存手術の影響を後方視的に解析した。

【方法】1986年から2015年の間に、東海卵巣腫瘍研究会を基に集積した4,277人の卵巣腫瘍患者の内、42歳以下のI期明細胞癌を対象とした。患者背景における多変量解析を行い、予後因子を抽出した。更に妊孕性温存手術の影響を検討するため、温存群、非温存群に対する生存解析を行った。

【結果】対象患者は77例で、平均年齢は37.7歳であった。多変量解析においてIC2/IC3期のみが、全生存期間(OS)、無再発生存期間(RFS)において有意な独立予後因子であることが判明した[OS HR, 7.276 (95%CI, 1.991-26.583); P = 0.003; RFS HR, 6.155 (95%CI, 2.070-18.303); P = 0.001]が、妊孕性温存手術は予後因子とはならなかった[OS HR, 0.511 (95%CI, 0.059-4.402), P = 0.541; RFS HR, 1.096 (95%CI, 0.276-4.356); P = 0.896]。生存解析においても、OS、RFS共に、妊孕性温存手術群、非妊孕性温存手術群間に有意な差を認めなかった。推定10年全生存率は、妊孕性温存手術群で94.7%、非妊孕性温存手術群で72.0%であり、10年無再発生存率は、妊孕性温存手術群で84.2%、非妊孕性温存手術群で73.1%であった。

【結論】若年性卵巣明細胞癌ではIC2/IC3期が予後因子であり、妊孕性温存手術は生命予後に影響しないことが示された。従って、IA/IC1期の若年性卵巣明細胞癌に対して妊孕性温存手術は十分考慮されることが考えられる。

キーワード：明細胞癌、妊孕性温存手術、予後因子

緒 言

明細胞癌は、本邦における上皮性卵巣癌の内、2番目に頻度の高い組織型である¹⁾。40歳から50歳代に好発し、生殖年齢の女性においてもしばしば認められる²⁾³⁾。過去の報告によれば、その多くは早期に診断されるものの⁴⁾、既存の抗腫瘍薬への高い抵抗性から、漿液性癌等の他の組織型と比較して予後不良であり³⁾、このことがI期という早期の腫瘍に対しても根治術が励行されている一つの理由であると考えられる。

一方で、約1割の上皮性卵巣癌は生殖年齢に発症する⁴⁾。従って、若年女性を診療対象とする場合、がん治療のみならず、妊孕性を考慮した長期の管理が重要と考えられる。一般的に、卵巣腫瘍に対する妊孕性温存手術(子宮および

健側卵巣の温存)は、一部の上皮性卵巣癌と胚細胞腫瘍において考慮することが可能とされている⁵⁾。しかし、明細胞癌においては、臨床的知見が少ないことから、妊孕性温存手術の適応に関して意見が分かれる。本研究では、若年女性におけるI期卵巣明細胞癌の予後因子を検討し、その中でも妊孕性温存手術の影響を、多施設から集積した症例を用いて後方視的に解析した。

対象と方法

1986年1月から2017年3月までの間に、名古屋大学および関連施設において、悪性卵巣腫瘍に対する治療を行った患者の集積を行った。その内、本研究の対象患者として、

受付日：2018年11月21日／受理日：2018年12月21日

著者連絡先：吉原 雅人

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座：〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地

電話：052-744-2261 E-mail：myoshihara1209@med.nagoya-u.ac.jp

20歳から42歳までの間にI期卵巣明細胞癌に対する治療を行ない、かつ上記施設にて構成される東海卵巣腫瘍研究会の中央病理診断にて同組織型と確認された症例を抽出した。十分な臨床情報に欠ける症例は除外した。全ての病理組織標本は、特定の病理医により検鏡され、世界保健機関(World Health Organization)の定める診断基準に基づいて最終診断された。本調査研究は、名古屋大学の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言に準拠して行われた。

本研究における妊孕性温存手術の適応基準および術式の規定を表1に示す。妊孕性温存手術が行われた全ての患者は、同手術によって生じ得るリスクを認知しており、各施設はその治療に対する同意を得ている。術後化学療法は既報に記す通りに実施された⁶⁾。初回治療後の全ての患者に対しては、画像診断や血液検査を併用した定期的な経過観察が行われた。全生存期間は、初回手術から最終生存確認日あるいは死亡診断日と定義し、無再発生存期間は、初回手術から最終受診日あるいは再発診断日と定義した。

2群間の比較に際しては、連続変数に対してはStudentのt検定、離散変数に対してはカイ二乗検定あるいはFisherの直接法を適宜用いた。また、Cox比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を行い、生存における予後因子を抽出した。生存曲線は、カプランマイヤー法を用いて描出し、推定10年生存率を算出した。曲線間および推定生存率の差異に関しては、ログランク法にて評

価した。全ての統計解析はSPSS 24.0(IBM社)を用いて行い、検定における有意水準は0.05未満と規定した。

結 果

対象の研究期間内に同定した4,277例の卵巣腫瘍患者の内、抽出基準を満たした若年I期明細胞癌患者は77例であった。患者背景を表2に示す。全体での平均年齢は37.7歳(26～42歳)であった。進行期分類では、IA期22例(28.6%)、IC1期35例(45.4%)、IC2期12例(15.6%)、IC3期8例(10.4%)であった。半数以上の患者において根治術が施行され、69例(89.6%)で化学療法が施行された。妊孕性温存手術群、非妊孕性温存手術群間での患者背景では、年齢において両群間に有意な相違が存在していたものの、その他の因子に関してはほぼ同等と考えられた(表2)。

追跡期間の中央値は66.0ヶ月であった。妊孕性温存手術群、非妊孕性温存手術群の2群における生存曲線を図1に示す。全生存期間(OS)、無再発生存期間(RFS)双方において、妊孕性温存手術群、非妊孕性温存手術群間での生存曲線に有意な相違は存在しなかった(OS $P = 0.152$; RFS $P = 0.493$)。

年齢、進行期亜分類 {IA期およびIC1 (IA/IC1)期 vs. IC2およびIC3 (IC2/IC3)期}、CA125、妊孕性温存手術を独立変数として用いたCox比例ハザードモデルによる単変量解析、多変量解析を行った結果、OS、

表1 本研究における妊孕性温存手術の適応基準と術式の規定

① 病変が片側の卵巣に限局している。
② 診断時の年齢が42歳以下である。
③ 強い妊孕性温存の希望がある。
④ 病側の付属器摘出術を行う。
⑤ 腹腔内の詳細な診察・検査を行う。(腹水細胞診、腹膜生検を含む)
⑥ 対側卵巣に病変の存在を疑う場合は、楔状切除を行う。
⑦ 画像診断において1 cm以上のリンパ節腫大を疑う場合は、系統的リンパ節郭清を行う。

表2 患者背景

因子	全体 (n = 77)	FSS (n = 21)	non-FSS (n = 56)	P 値
年齢, years	37.7 (3.5)	35.4 (3.8)	38.5 (3.0)	<0.001
BMI, kg/m ²	21.0 (3.4)	21.1 (3.1)	20.1 (3.5)	0.920
臨床進行期分類, n (%)				
IA/IC1	57 (74.0)	18 (85.7)	39 (70.0)	0.243
IC2/IC3	20 (26.0)	3 (14.3)	17 (30.0)	
腫瘍径, cm	11.7 (4.8)	11.3 (4.7)	11.9 (4.8)	0.649
CA-125, IU/mL	113.4 (306.3)	74.0 (67.8)	156.1 (355.9)	0.299
術後化学療法, n (%)	69 (90.0)	18 (85.7)	51 (91.1)	0.676

* BMI, body mass index; CA-125, cancer antigen-125; FSS, fertility-sparing surgery.

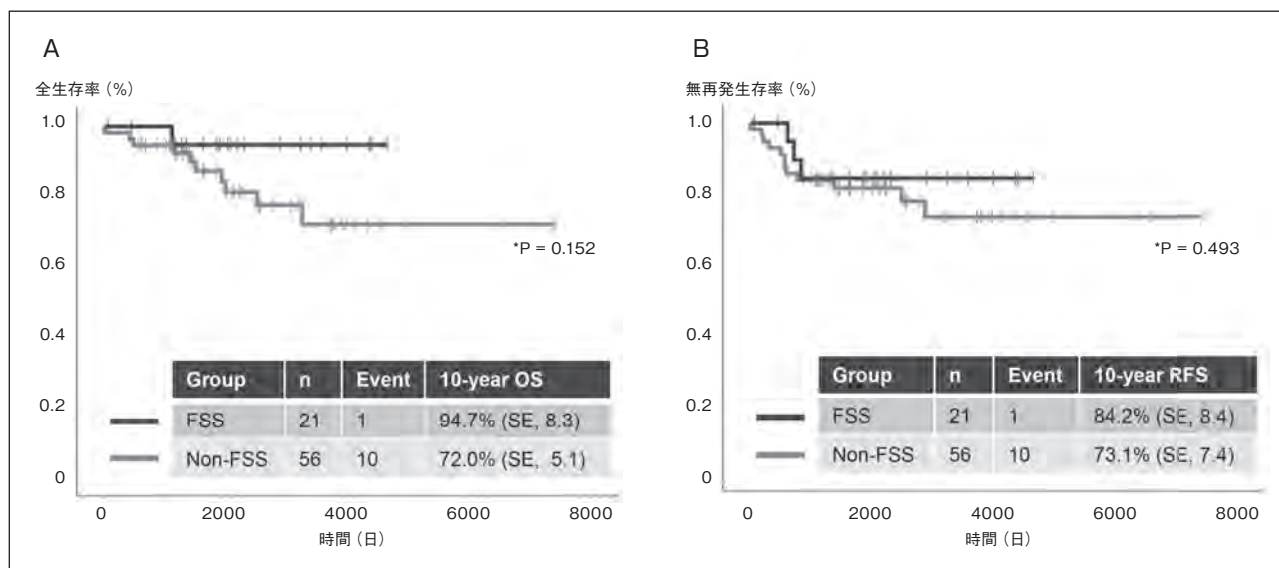


図1 妊孕性温存手術群 (FSS) および非妊孕性温存手術群 (non-FSS) における生存曲線。全生存期間 (A)、無再発生存期間 (B) 共に、両群間に有意な差を認めなかった。

* ログランク法 FSS, fertility-sparing surgery; SE, standard error

表3 多変量解析による生命予後因子の同定

因子	全生存期間		無再発生存期間	
	HR (95% CI)	P 値	HR (95%CI)	P 値
年齢	1.079 (0.892-1.305)	0.434	1.008 (0.859-1.182)	0.925
臨床進行期分類				
IA/IC1	reference	reference	reference	reference
IC2/IC3	7.276 (1.991-26.583)	0.003	6.155 (2.070-18.303)	0.001
CA-125*	0.943 (0.601-1.478)	0.797	1.113 (0.750-1.653)	0.595
FSS	0.511 (0.059-4.402)	0.541	1.096 (0.276-4.356)	0.896

* 対数変換後に解析を施行

CA-125, cancer antigen-125; FSS, fertility-sparing surgery; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

RFS両者に対して、臨床進行期分類 (IA/IC1期に対するIC2/IC3期) が唯一の有意な予後因子であることが判明した [OS HR, 7.276 (95%CI, 1.991-26.583); $P=0.003$; RFS HR, 6.155 (95%CI, 2.070-18.303); $P=0.001$]。一方で、妊孕性温存手術の影響は限定的であり、有意な予後因子とはならなかった [OS HR, 0.511 (95%CI, 0.059-4.402), $P=0.541$; RFS HR, 1.096 (95%CI, 0.276-4.356); $P=0.896$] (表3)。推定10年全生存率は、妊孕性温存手術群で94.7%、非妊孕性温存手術群で72.0%であり、10年無再発生存率は、妊孕性温存手術群で84.2%、非妊孕性温存手術群で73.1%であった。実施した全ての解析において、妊孕性温存手術群、非妊孕性温存手術群間において、10年全生存率、10年無再発生存率ともに有意な相違を認めなかった。

考 察

本研究の結果より、若年性I期卵巣明細胞癌において、臨床進行期重分類としてのIC2/IC3期が有意な生命予後因子となることが判明した。一方で、妊孕性温存手術は生命予後に有意な影響を与えなかった。従って、若年患者に対する妊孕性温存手術は、少なくともI期明細胞癌の中でも比較的予後良好な、IA/IC1期に対しては許容されることが考えられる。

上皮性卵巣癌に対する妊孕性温存手術に関しては、本邦も含め各国より適応基準が記されている。卵巣がん治療ガイドラインでは、明細胞癌はIA期のみが考慮されとの記載がある⁵⁾。また、米国産婦人科学会のガイドラインでは、片側卵巣に局限する組織型の良好 (グレード1-2) ながん腫に限るとの記載がある⁷⁾。一方で全米総合がんセンター

ネットワーク(The National Comprehensive Cancer Network)の記載には組織型の限定はなく、早期病変に対する患者背景を考慮した比較的広い適応が記されている⁸⁾。年齢に関する制限事項は特になく、本研究では42歳を患者選択における上限と定めたが、過去の報告では45歳と規定するものも存在するため^{9) 10)}、適切な基準であったと考える。我々は、こうした過去の文献と本研究の結果より、42歳以下の若年性卵巢明細胞癌、特にIA/IC1期においては、妊孕性温存手術は十分に考慮されうる治療選択肢の一つであると考え。本結果を支持する報告は過去にも数件あり、I期卵巢明細胞癌においては、他の組織型や根治手術に比べて、妊孕性温存手術が生命予後を増悪させることはないとされている^{10) 11)}。しかし、本報告も含めたこれらの研究はいずれも後方視的調査研究である。こうした報告の制約としては、対象患者が少なく、また後方視的解析のため患者間の潜在的なバイアスが存在する可能性がある。本研究結果の冒頭に提示した各種患者背景においては、年齢以外に両群間の大きな相違は見られなかったものの、系統的リンパ節郭清などの詳細な影響は不明である。若年性卵巢明細胞癌に対する妊孕性温存手術の詳細な適応に関しては、今後も十分に議論されるべきであり、前向き研究を含めた更なる調査研究が囑望される。

結論として、若年性卵巢明細胞癌ではIC2/IC3期が唯一の予後因子であり、一方で妊孕性温存手術は予後に影響しないことが示された。従って、IA/IC1期の明細胞癌に対して妊孕性温存手術は十分考慮されると考えられる。生殖補助医療の進歩と普及に伴い、世界的には卵子提供も含めた選択が可能となりつつある現在、生殖可能年齢の更なる引き上げが訪れる日も遠くはない。妊孕性温存という治療選択肢が今後ますます普及していくであろうことを加味すると、本研究はその礎として一定の役割を担うと考えられる。

謝 辞

本調査研究を行うに当たり、中央病理診断を担当して頂いた名古屋大学医学部保健学科病態解析学講座教

授、長坂徹郎先生をはじめ、東海卵巢腫瘍研究会所属施設の全ての先生方へ深く御礼申し上げます。統計解析に際しましては、名古屋大学大学院医学系研究科生物統計学講座准教授、高橋邦彦先生よりご助言を賜りました。心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) “2015 Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology,” Acta Obstet Gynaecol Jpn. 69: 1171-1216. 2017.
- 2) Banks E, “The epidemiology of ovarian cancer,” Methods Mol. Med. 39: 3-11. 2001.
- 3) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al, “Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy,” Cancer. 88 (11) : 2584-2589, 2000.
- 4) “Surveillance Epidemiology, and End Results Program: National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Ovarian cancer.” 2014.
- 5) “卵巢がん治療ガイドライン2015年版. 金原出版: 2015.
- 6) Suzuki S, Kajiyama H, Shibata K, et al, “Is there any association between retroperitoneal lymphadenectomy and survival benefit in ovarian clear cell carcinoma patients?” Ann. Oncol. 19(7) : 1284-1287. 2008.
- 7) American College of Obstetricians and Gynecologists, “ACOG practice bulletin clinical management guideline for obstetrician-gynecologists: management of adnexal masses,” Obstet. Gynecol. 110: 201-214. 2007.
- 8) National Comprehensive Cancer Network, “NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology; Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer,” Version 1, 2017.
- 9) Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, et al, “A recurrence-predicting prognostic factor for patients with ovarian clear-cell adenocarcinoma at reproductive age,” Int. J. Clin. Oncol. 19(5) : 921-927. 2014.
- 10) Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH, Outcomes of fertility-sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary, Int. J. Gynaecol. Obstet. 134(1) : 49-52, 2016.
- 11) Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al, “Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection,” J. Clin. Oncol. 28 (10) : 1727-1732. 2010.

—原著論文—

卵巣の良性疾患を含めた妊孕能温存について

Fertility preservation in women with non-oncological ovarian diseases

新城 梓、菊地 盤、香川 則子、篠崎 郁美、城崎 有加、野島 美知夫、吉田 幸洋

Azusa Shinjo, Iwaho Kikuichi, Noriko Kagawa, Ikumi Shinozaki, Yuka Shirosaki, Michio Nojima, Koyo Yoshida

順天堂大学附属浦安病院 産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Urayasu Hospital

抄録： 生殖年齢における卵巣腫瘍に対する腫瘍摘出術は一般的に行われるが、繰り返し施行されることにより妊孕能が低下する可能性がある。特に、小児期の卵巣腫瘍に対し付属器切除術が選択され、残存付属器に対し複数回にわたる卵巣腫瘍摘出術を受けた際に、更なる妊孕能の低下を招くことが考えられる。そこで我々は、片側付属器切除術後の再発卵巣腫瘍の若年患者2名の手術時に、本人と家族の妊孕能温存の希望があったため、術中採卵し卵子凍結を行ったので報告する。

【症例1】 20歳、未経妊。4歳時に卵巣腫瘍茎捻転のため右付属器摘出術、17歳時に左卵巣腫瘍のため腫瘍摘出術の既往あり。今回、6cmの左卵巣腫瘍を認め、左卵巣腫瘍摘出術の方針となった。術前のAMHは1.78ng/mlだった。CCおよびゴナドトロピンにて排卵誘発、術中採卵でMⅡ卵4個を採取し凍結した。術後、希望により経腔超音波下採卵を追加し、MⅡ卵4個を凍結した。

【症例2】 19歳、未経妊。12歳時に右卵巣腫瘍のため右付属器摘出術、左卵巣腫瘍のため3回の腫瘍摘出術の既往あり。今回、7cmの左卵巣腫瘍を認め、左卵巣腫瘍摘出術の方針となった。術前のAMHは2.10 ng/mlだった。CCおよびゴナドトロピンにて排卵誘発、術中採卵でMⅡ卵1個を採取し凍結した。今後、経腔採卵予定がある。

【考察】 2017年にESHRE-ASRMより妊孕能温存の知見が提示された。がん及びがん以外の卵巣予備能が低下する可能性のある疾患や治療を受ける思春期以降の患者は、適切な妊孕能温存の取り組みが必要であるとしている。がん治療に伴う副作用による妊孕能廃絶を回避するためだけでなく、様々な理由で早発卵巣機能不全のリスクのある若年女性に、未受精卵子凍結の選択肢を提供することを考慮できると我々は考えている。本邦ではがん以外の妊孕能温存に関する見解は明確ではない。今後、がん以外の妊孕能温存症例の積み重ねによる検討とガイドラインが必要になると考えられる。

キーワード： 卵巣機能低下、付属器摘出、妊孕能温存、未受精卵子凍結

緒 言

生殖年齢における良性の卵巣腫瘍に対する手術療法では腫瘍摘出術が第一選択として施行される。しかし、卵巣腫瘍の再発が起きた場合、繰り返し手術が施行されることにより卵巣予備能の低下が危惧される。特に、小児期の卵巣腫瘍に対してしばしば片側付属器切除術が選択され、残存付属器に対し複数回にわたる卵巣腫瘍摘出術が行われた場合に、さらなる卵巣予備能の低下を招くことが考えられる。

卵胞数は胎児期に最も多くなっているが、出生以降は年齢と共に卵胞数は減少していく。手術療法、化学療法および放射線治療は、卵巣予備能を低下させ卵巣機能不全を引き起こし得ることが知られている¹⁾²⁾。卵胞発育においては、月経周期の黄体期後期に前胞状卵胞がリクルートされるが、この数は年齢が主な決定因子であると考え

られる³⁾。臨床において卵胞発育を評価するうえでの指標としては、抗ミュラー管ホルモン (AMH) と前胞状卵胞数 (AFC) が卵巣予備能として用いられる⁴⁾。これらの指数はすでに卵胞形成のためにリクルートされた卵胞を反映しており、卵巣機能の量的指標として強く関連性を示すと考えられている³⁾。

手術療法は卵巣への血流低下と卵巣組織への直接的なダメージを与えるため、卵巣機能不全の誘引となり得る。実際、卵巣手術後の卵巣予備能の低下に関する研究は多数みられる²⁾。

今回我々は、片側付属器切除術後の再発卵巣腫瘍の若年患者2名に対し、AFCが少なく、本人とご家族の妊孕能温存の希望があったため、手術に合わせて卵巣刺激を開始、術中採卵し卵子凍結を行ったので文献的考察を加え報告する。

受付日：2018年12月8日／受理日：2018年12月25日

著者連絡先：新城 梓

順天堂大学附属浦安病院 産婦人科：〒279-0021 千葉県浦安市富岡2丁目1番1号

電話：047-353-3111 E-mail：ashinjo@juntendo.ac.jp

表 1

	症例 1	症例 2
初回手術年齢	4 歳	12 歳
初回手術時診断	右卵巢腫瘍茎捻転（成熟嚢胞性奇形種）	左卵巢腫瘍（成熟嚢胞性奇形種）
初回術式	右付属器摘出術	左卵巢腫瘍摘出術
2 回目以降の術式	17 歳 左卵巢腫瘍摘出術	14 歳 右付属器摘出術 16 歳 左卵巢腫瘍摘出術 17 歳 左卵巢腫瘍摘出術

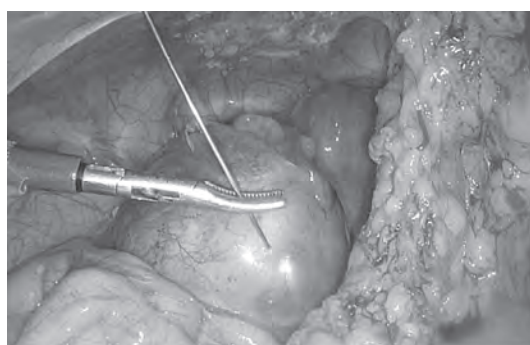


図 1

症例 1

20 歳、未婚、未妊。4 歳時に右卵巢腫瘍の茎捻転のため腹式右付属器摘出術、17 歳時に 8×8 cm 左卵巢腫瘍のため腹式卵巢腫瘍摘出術の既往があった。術後病理診断にて両側ともに成熟嚢胞性奇形種だった。術後 19 か月後に 3.8 cm 左卵巢腫瘍の再発を認めフォローされていた。今回、左卵巢腫瘍が 6 cm に増大し、本人とご家族から子凍結の希望があり当科に紹介受診となった。妊孕能温存の希望に従いカウンセリングを保護者同席のもと行い、術中採卵および腹腔鏡下左卵巢腫瘍摘出術の予定となった。術前の AMH は 1.78 ng/ml であった。クロミフェンおよびゴナドトロピンにて排卵誘発を行い、術中採卵で M II 卵 4 個を採取し凍結した。手術は臍底部のトロカールを挿入後に下腹部に約 2.5 cm 横切開しラップディスクと EZ アクセス（八光）を挿入した。下腹部の創部より直視下に卵巢表面の卵胞を 20 G カテラン針で穿刺し、シリンジで吸引して卵採取を行なった。それに引き続き体外で腫瘍摘出術を施行した。術後、希望により経腔超音波下採卵を追加し、M II 卵 4 個を凍結した。

症例 2

19 歳、未婚、未妊。左卵巢腫瘍のため 10 歳時に腫瘍摘出術を施行され、12 歳時に右卵巢腫瘍の茎捻転のため右付属器摘出術を施行されていた。その後、左卵巢

腫瘍を認めたためにさらに 2 回の腫瘍摘出術の既往があった。術後病理診断にて 4 回とも成熟嚢胞性奇形種だった。今回、7 cm の左卵巢腫瘍を認め、卵子凍結の希望があり当科に紹介受診となった。妊孕能温存の希望に従いカウンセリングを保護者同席のもと行い、術中採卵および腹腔鏡下左卵巢腫瘍摘出術の予定となった。術前の AMH は 2.10 ng/ml であった。クロミフェンおよびゴナドトロピンにて排卵誘発、術中採卵で M II 卵 1 個を採取し凍結した。今後、が経腔超音波下採卵を希望している（表 1）。手術は 4 孔式パラレル法で行ない、採卵は癒着を剥離した後に腹壁から 18 G カテラン針を挿入、卵巢表面にある卵胞を穿刺しシリンジで吸引して卵採取を行なった（図 1）。それに引き続いて腫瘍摘出術を施行した。

考 察

2017 年には ESHRE-ASRM より妊孕能温存の知見が揭示された。がんおよびがん以外の卵巢予備能の低下を引き起こす可能性がある疾患および治療により、卵巢予備能の低下を受ける可能性がある思春期以降の患者は、適切な妊孕能温存の取り組みが必要であるとしている。つまり、疾患や治療による卵巢予備能の低下の可能性と妊孕能温存の選択肢があることを、予めカウンセリングされるべきことを示唆している⁵⁾。

実際、妊孕能温存を必要とされる疾患の中で、がん以外の適応では SLE などの免疫疾患、または造血幹細胞

表 2 妊孕能温存を要するがん以外の適応

自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス ベーチェット病 Chaug-Strauss 病 ステロイド抵抗性糸球体腎炎 肉芽腫性多発血管炎 炎症性腸疾患 リウマトイド血管炎
造血幹細胞移植	免疫抑制剤抵抗性の自己免疫疾患 造血障害（鎌状赤血球貧血、サラセミア、再生不良性貧血）
POI の原因となる疾患	付属器炎 モザイク型ターナー症候群 卵巣腫瘍 ガラクトース血症 β サラセミア 子宮内膜症

POI：早発卵巣機能不全

移植後、子宮内膜症や今回の症例のように、複数回の手術により卵巣機能の低下をきたした卵巣腫瘍などが卵子凍結を行うことを選択肢として考えられる(表2)⁶⁾。

卵巣予備能の評価として、抗ミュラー管ホルモン(AMH)値を卵巣腫瘍の術前後で比較した検討が多数みられる。卵巣嚢腫摘出術、片側付属器切除術の卵巣予備能への影響を検討した論文では、片側付属器切除術は組織型を問わずAMHは低下していた。また卵巣嚢腫摘出術では、子宮内膜症性卵巣嚢胞以外ではAMHの有意な低下は認められなかったが、子宮内膜症性卵巣嚢胞では術後に有意にAMHの低下を認めていた⁷⁾。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞の手術が卵巣機能にも影響を与えることに関しては、多数の論文がみられる。病理学的検討において、腹腔鏡下手術で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で比較したものでは、他の卵巣腫瘍の35%に対して、子宮内膜症性卵巣嚢胞では65%も正常卵巣組織が同時に摘出されていた⁸⁾。さらには、子宮内膜症性嚢胞と成熟嚢胞性奇形種の手術に関しての病理学的検討の論文によれば、卵巣嚢胞検体では子宮内膜症性嚢胞の80%の症例に対して、成熟嚢胞性奇形種では17%の症例で卵巣の間質が切除されていた⁹⁾。このことから、子宮内膜症性嚢胞だけでなく、それ以外の卵巣腫瘍でも頻回の手術を施行されている症例では、卵巣予備能の低下のリスクを考慮すべきであると考えられる。

片側嚢腫摘出術と両側嚢腫摘出術の比較では、組織型を問わず両側嚢腫摘出術の方が片側よりも有意にAMHが低下していた¹⁰⁾。

子宮内膜症患者の妊孕能温存に対して Elizuらが卵子

凍結を行った報告がある。症例は25歳の未経妊、子宮内膜症による長年にわたる激しい骨盤痛があり、右卵巣嚢腫摘出術、右付属器切除術、さらには2回の癒着剥離術の既往があった。来院時の超音波断層法では左卵巣には病変はないようにみえたが、骨盤痛に対してGnRHアゴニスト製剤の投与を検討するために、FSH、LH、E2の基礎値と前胞状卵胞数(AFC)を確認したところ、AFCが少なく卵巣予備能の低下が疑われた。カウンセリングの後、治療前に妊孕能温存を希望され、排卵誘発を行い3度の採卵で21個の成熟卵子を凍結した¹¹⁾。

今回の2症例の術中採卵の方法について説明する。まず卵巣腫瘍手術時と同時に採卵を行なった理由として、反復した卵巣腫瘍術後には卵巣組織へのダメージから、卵巣機能の低下から採卵数が減少する可能性が考えられるため、また卵胞は卵巣の表面付近に発育することから、腫瘍径が大きい場合には術前に腫瘍を穿刺せずに経腔超音波下ガイド下の採卵は困難であったためである。逆に、卵巣表面にある卵胞を腹腔鏡下で経腹的に穿刺することは比較的容易であることから症例1は体腔外で直視下に、症例2は術前より癒着が予想されたために腹腔鏡下で経腹的に卵胞穿刺する方法を選択した。採卵時のアプローチについては、どのような方法が最良かは症例や術者の技量によって判断されるかもしれない。

以上により、付属器切除術後や卵巣腫瘍摘出術を複数回受けた際には、子宮内膜症性嚢胞の有無にかかわらず卵巣予備能は低下していると考え、妊孕能温存の点にも留意して日常診療を行う必要があると思われる。

本邦においては、がん患者に対しての妊孕能温存のガイドラインは癌治療学会から示されているが、がん以外の

疾患に対しては明確な見解がない。そのため、現在、がん以外の妊孕能温存に関しては一般的に行われてはいないが、胚および配偶子などの凍結保存の技術が進歩されたことにより、患者の権利として考慮されるようになってきている。細胞の凍結保存では、細胞内構造を破壊しないように、細胞内の水を氷晶化させないことが必須であり、そのために細胞内の水を脱水し、凍結保護材の毒性を最小限にしながら水と置換することが重要となる。配偶子の凍結保存法として最初に臨床応用されたのは緩慢凍結法であるが、卵子凍結については胚凍結に比し成績が劣っていた。1985年、Rallらは緩慢凍結法とは異なる方法でガラス化凍結法による細胞凍結保存法を報告している¹²⁾。2000年にガラス化凍結法による未受精卵子凍結・解凍後の出産が報告された^{13) 14)}。この方法で未受精卵子凍結が可能となり、現在ではガラス化法が世界的に一般的な凍結法となっている。2013年にアメリカ生殖医学会(ASRM)は凍結保存された未受精卵子と新鮮未受精卵子との比較において、受精率および出産率がほぼ同等であると発表している¹⁵⁾。

卵子凍結は現時点では自費診療の範囲であるが、今回の2症例に関しては、手術に合わせ術前に排卵誘発を行っており、診療上の点では保険診療と自費診療の重なる点も留意して診療にあたる必要がある。がん治療に伴う副作用による妊孕能廃絶を回避するためだけでなく、様々な理由で早発卵巣機能不全のリスクのある若年女性に、未受精卵子凍結選択肢を提供することを考慮できると我々は考えている。卵巣機能不全のリスクのある患者への卵子凍結の目的は、将来妊娠を希望した際に妊孕能が廃絶していた場合の保険として担保されているということであると考えられる。しかし、卵子を凍結保存できたとしても、妊娠や出産を確約できるものではないことも事実である。ガラス化法による凍結卵子の期待生産率は25歳で30%、34歳では20%とする報告があり¹⁶⁾、卵子凍結を行った場合でも将来的な妊孕能については過度な期待をもつべきではないことを事前にカウンセリングで伝える必要がある。将来的な妊娠を目的とした場合に、凍結卵子数については、採卵時の年齢に左右するが、期待生産率から考慮すると6-8個が望ましいという報告や36歳以上では少なくとも10個が望ましいという報告もある^{16) ~ 18)}。今回の2症例に関しては、術中採卵のために卵巣刺激を行ったにもかかわらず得られた卵子はそれぞれ4個、1個とあまり多くはなかった。これは卵巣機能が年齢に比し低下している可能性があるためと考えられ、特に症例2では追加採卵を検討しているが、今後得られる卵子数は多くない可能性がある。そのため加齢による妊孕能の低下が起こる前に少ない数だとしても可能な限り若年時に卵子を凍結保存することが望ましいと我々は考えている。実際に症例1では術後約1年で追加採卵しMII卵4個を凍結している。また、凍結技術の影響や自然災害などで卵子を損失するリスクがあることも説明する必要

がある。以上の内容をカウンセリングの際に話した上で、本人やご家族が本当に卵子凍結を希望するかについての意向を十分に確認し、慎重に決定していくことが重要と思われる。さらに、術前や術後の採卵に関しては医学的適応によるものか、社会的適応によるものかはグレーゾーンと言える可能性を含んでいる。社会的適応による卵子凍結について日本産科婦人科学会は推奨しないとの見解を出している。またASRMやESHREは妊孕能温存の可能性はあるが、データが乏しいとしており、今後のデータの蓄積が必要との見解である。

卵巣機能の低下が懸念される症例には妊孕能温存のため卵子凍結が選択肢として考えられるが、今後症例の積み重ねによる検討とガイドラインの整備が必要である。また、卵巣機能低下が懸念される患者に対し、妊孕能の温存法についての情報提供が必要と考えられる。

引用文献

- 1) Nilsen SN, Andersen AN, Schmidt KT, et al. A 10-year follow up of reproductive function in women treated for childhood cancer. *Reprod BioMed Online* 27(2) : 192-200.
- 2) Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve; a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 98(6) : 1531-1538, 2012.
- 3) Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95: 170-175, 2011.
- 4) Van Disseldorp J, Kwee C.B., Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Human Reprod* 25:221-227, 2010.
- 5) Martinez F, on behalf of the International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Human Reprod* 43(9) : 1802-1811, 2017.
- 6) Martinez F, on behalf of the International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 108(3) : 407-415, 2017.
- 7) Rustamov O, Krishnan M, Robert SA, et al. Effect of salpinxectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg* 13:173-178, 2016.
- 8) Alborzi S, Foroughinia L, Kumar PV, et al. A comparison of histologic 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.
- 9) Perlman S, Kjer JJ. Ovarian damage due to cyst removal: A comparison of endometriomas and dermoid cysts. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 95(3) : 285-90, 2016.

- 10) Chang HJ, Han SH, Lee JR. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 94(1) : 343-349, 2010.
- 11) 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.
- 12) Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos by vitrification. *Nature* 313: 573-575, 1985.
- 13) Chen SU, Lien YR, Chao KH, et al. Cryopreservation of mature human oocytes by vitrification with ethylene glycol in straws. *Fertil Steril* 74: 804-808, 2000.
- 14) Kagawa N, Silber S, Kuwayama M. Successful vitrification of oocytes. *Fertil Steril* 74: S49, 2000.
- 15) The Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; the society for Assisted Reproductive Technology: Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 99: 37-43, 2013.
- 16) Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet* 384, 1311-1319, 2014.
- 17) Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil and Steril* 100(2) , 492-499, 2013.
- 18) Kikuchi I, Kagawa N, Shirosaki Y, et al. Early outcomes of municipally funded oocyte cryopreservation programme in Japan. *Human Fertility (Camb)* . 1-7, 2018 Apr 19.
- 19) Cobo A, Garcia-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 105: 755-764, 2016.

一症例報告一

片側付属器摘出後の対側卵巣に境界悪性腫瘍が再発した 未婚女性に対して妊孕性温存目的で手術中に 超音波ガイド下に採卵を施行した1例

Ultrasound-guided laparotomic oocyte retrieval during surgery for fertility preservation
in a case of tumor recurrence after a unilateral salpingo-oophorectomy

伊藤 歩^{1) 2) 3)}、片桐 由起子^{1) 2) 3)}、福田 雄介^{2) 3)}、釘宮 剛城²⁾、
永尾 光一³⁾、森田 峰人^{1) 2)}

Ayumu Ito^{1) 2) 3)}, Yukiko Katagiri^{1) 2) 3)}, Yusuke Fukuda^{2) 3)}, Tsuyoki Kugimiya²⁾,
Koichi Nagao³⁾, Mineto Morita^{1) 2)}

1) 東邦大学医学部 産科婦人科学講座

1) Graduate School of Medicine, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University

2) 東邦大学医療センター大森病院 産婦人科

2) Department of Obstetrics and gynecology, Toho University Omori Medical Center

3) 東邦大学医療センター大森病院 リプロダクションセンター

3) Reproduction Center, Toho University Omori Medical Center

要旨:

【症例】片側付属器切除術既往のある28歳の未婚女性の残存卵巣に悪性腫瘍が疑われた。患者と家族との協議の結果、未受精卵子凍結を施行する方針となった。悪性腫瘍の卵巣から採卵する際の腫瘍の穿孔や破裂のリスクを低減する目的で我々は従来の経腔採卵ではなく、手術中に直接開腹術野で採卵を行うことを選択した。腫瘍破裂のリスクをさらに低減するために、開腹術分野で超音波を併用して正常卵胞のみを正確に穿刺し、腫瘍を回避した。合計11個の成熟卵子を回収し、内10個をMII期で凍結保存した。

【結果】超音波を併用して採卵を行うことで卵巣腫瘍部を回避することができた。さらに卵胞を確認して穿刺することで、より正確に正常卵胞から採卵することが可能であった。超音波の併用は比較的容易に行うことができるため、有用な方法であると考えられる。

【結論】採卵時に肉眼的にだけでなく、超音波を併用する方法は腫瘍破裂のリスクを軽減するのに有用であると考えられる。

キーワード: 調節卵巣刺激、妊孕性温存、採卵、卵巣がん

緒 言

女性の妊孕性保存方法は大きく分けて、卵子凍結と卵巣組織凍結がある。婦人科悪性腫瘍症例の場合、卵巣組織凍結では悪性細胞の再移植のリスクがあることや、技術が確立していることから、卵子凍結の方がより臨床的に広く応用されている。近年、その中でも特に両側卵巣に悪性腫瘍が疑われる場合や既に片側の卵巣摘出後に残存卵巣に悪性腫瘍が疑われ両側卵巣を喪失する可能性がある症例では、卵巣摘出時に開腹術野で採卵を施行する報告が相次いでいる^{1)~6)}。今回、我々は片側付属器摘出後に

片側卵巣に悪性腫瘍を疑う腫瘍を認め、残存卵巣腫瘍摘出時に開腹術野で超音波を併用して採卵を行った症例を経験したので報告する。

症 例

28歳。0妊0産。未婚。3年前に左卵巣嚢腫精査のため当院に初診となった。径10cmに腫大した嚢胞の内腔壁に不整な乳頭状隆起性病変を認めたため、卵巣悪性腫瘍を疑い腹式左付属器摘出術を施行した。病理組織学的所見は漿液境界悪性乳頭状嚢胞性腫瘍、腹水細胞診所

受付日: 2018年10月16日/受理日: 2018年11月16日

著者連絡先: 伊藤 歩

東邦大学医学部 産科婦人科学講座: 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

電話: 03-3762-4151 E-mail: ayumu.itou@med.toho-u.ac.jp

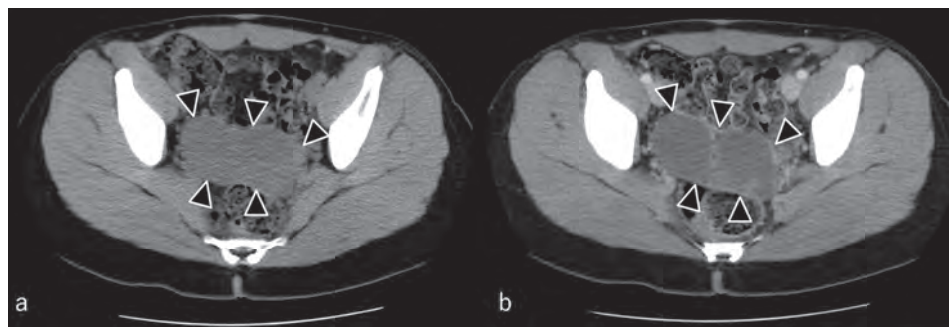


図1 腹部CT検査（水平断）

嚢胞の内腔壁に充実部分を有する多房性嚢胞性腫瘍を認める（▲）。(a) 単純 (b) 造影

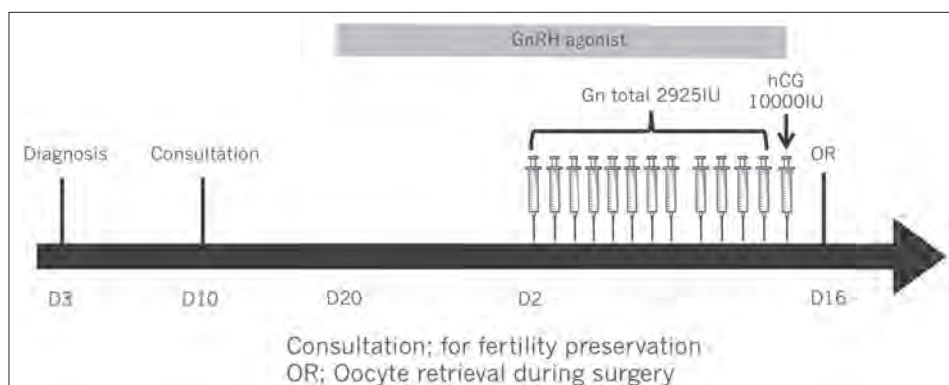


図2 診断から採卵までの経過

妊孕性温存に関する相談の後、採卵日を手術日に設定し、卵巣刺激はGnRH agonist ロング・プロトコールで卵巣刺激を施行した。ゴナドトロピンの総投与量は2925IUであった。

見はクラスⅡであった。年齢や妊孕性温存を考慮し、追加治療は行わず経過観察の方針となった。術後2年目より残存卵巣の腫大を認め、腹部造影CT検査で嚢胞の内腔壁に充実部分を有する径9cmの多房性嚢胞性腫瘍を認めた(図1)。悪性腫瘍を疑い右付属器切除術の方針となった。片側付属器切除術後であり、更に残存卵巣摘出術を行い、妊孕性が失われることから妊孕性温存の選択肢として、未婚であるため未受精卵子凍結を提示した。本人および両親より妊孕性温存の希望があり、未受精卵子凍結を行う方針とした。患側卵巣からの採卵であり、経腔採卵による腫瘍部分の穿刺や破綻を回避するために、手術時に開腹術野で採卵を施行する方針とし、さらに腫瘍部分を避け卵胞のみを正確に穿刺し、腫瘍破綻のリスクを低減するため超音波を併用することとした。卵巣刺激前の患者の血清AMH値は8.74 ng/mlであった。採卵日を手術日に設定し、卵巣刺激はGnRH agonist ロング・プロトコールで施行した(図2)。この調節卵巣刺激法は1995年に安倍らが報告した排卵日固定刺激法を参考に決定した⁷⁾。ゴナドトロピンの総投与量は2925IUであった。採卵の35時間前にhuman chorionic gonadotropin (hCG) を10000 IUを投与した。手術直前に、37℃に設定した保育器に培養液(HTF medium)を入れ、培養室から手術室へ運

んだ。開腹時すでに右卵巣腫瘍被膜の一部破綻と少量の淡黄色透明の腹水を認めた。右付属器切除前に超音波ガイド下に採卵を施行した。採卵針はOvum Aspiration Needle Single Lumen 20GAを使用し、シリンジを使用して手動で吸引した。超音波はSIMENS製のケーブルレス超音波画像診断装置ACUSON Freestyleを使用した。超音波プローブを滅菌カバーで保護し、直接卵巣にプローブを当て、正常卵巣と思われる部分の卵胞を確認しながら穿刺した(図3、図4)。更に右付属器腫瘍摘出直後に、摘出検体の残存卵胞を超音波で確認し卵胞穿刺を追加した。採卵数はMⅡ10個、GV1個の合計11個(卵巣摘出前11個、卵巣摘出後0個)であり、その内MⅡ10個の未受精卵子を凍結した。卵丘細胞の除去にヒアルロニダーゼを使用し、採卵の2時間後に卵母細胞の減数分裂を確認した。病理組織学的所見は漿液性境界悪性卵巣腫瘍、腹水細胞診所見はクラスⅣであった。また、採取した卵胞液の病理学的所見では悪性所見は認めなかった。この病理結果と術後1ヶ月後のPET-CTで明らかな異常集積は認められなかったことより、患者と患者の家族と相談の上、二期的手術は行わず化学療法の方針とし、妊娠希望までカウフマン療法を施行していく予定となった。



図3 開腹術野で超音波ガイド下に施行した採卵方法

滅菌カバーで保護したブローベを直接卵巣に当て、正常卵巣と思われる部分の卵胞を確認しながら穿刺を行った。

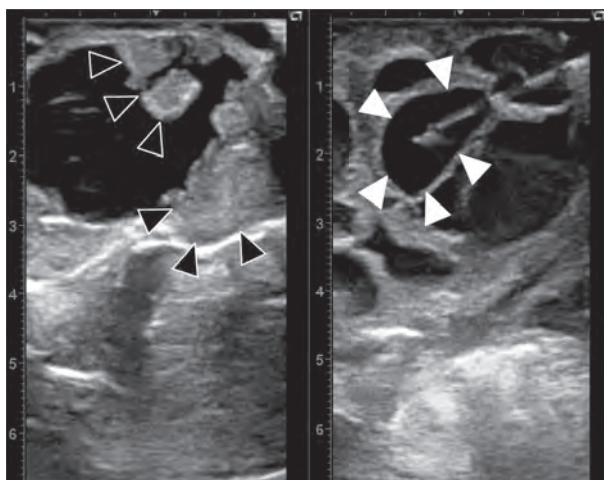


図4 開腹術野で施行した採卵の超音波画像

腫瘍が疑われる部分(▲)を避けながら、正常卵胞のみ(△)を穿刺した。

考 察

婦人科領域における卵巣境界悪性腫瘍の生殖年齢の女性において、妊孕性温存が必要な症例では可能な限り妊孕性温存手術が考慮される⁸⁾。しかし、両側卵巣に悪性腫瘍が疑われる場合や、既に何らかの理由により片側の卵巣摘出を行っており、その残存卵巣に悪性腫瘍が疑われる場合は両側卵巣の摘出や残存卵巣摘出が標準治療となる。その際には卵巣摘出前に妊孕性温存について検討する事が必要となる。

近年、悪性腫瘍を伴う患側卵巣からの採卵を施行する際に、がん細胞の腹腔内への混入のリスクの低減を目的として経腔的な採卵ではなく、手術時の開腹術野で卵巣から直接採卵する方法を用いることがある^{1)~6)}。本症例は片側付属器切除後の対側卵巣に悪性腫瘍を疑う腫瘍を認め、原疾患治療のため残存卵巣摘出術を選択し、手術時に開腹術野で超音波を併用して採卵を行った。採卵時に超音波を併用することで肉眼的だけではなく超音波画像の所見からも卵巣腫瘍部分を避け、さらに卵胞を確認し穿

刺することにより、より高い精度で正常卵巣部分からのみの採卵を施行することが可能となった。過去の報告例では、本症例の様に手術中に超音波を併用している症例はなかった。超音波の併用は、羊水穿刺や腹水穿刺と同様に比較的容易に施行できることから非常に有効な方法と言える。

また、手術時の採卵においては卵巣摘出前の体内と卵巣摘出後の体外のどちらのタイミングで採卵を行うべきかということが論点となるが、現時点では結論は出ていない。過去に報告されている手術中採卵を行った6例中4例が卵巣摘出後の体外での採卵であり^{1)~3) 5)}、2例が本症例と同様に卵巣摘出前の体内での採卵であった^{4) 6)} (表1)。採卵手技による腹腔内へのがん細胞の混入を最小限に抑えるという点においては卵巣摘出後に体外で採卵を行うことが最善であると思われる。しかし、卵巣摘出後の採卵では、手術中に採卵を行うことにより検体摘出から採卵までに要する時間を短縮することは可能であるが、卵巣摘出による卵巣への血流遮断が細胞障害や卵の質の低下の原因となり得るとの報告がある⁹⁾。さらに卵巣癌IAと術中に卵巣腫瘍の被膜の破綻を認めたICの症例において予後に有意差はないとの報告もあり⁹⁾、本症例では卵の質の低下を回避するために卵巣摘出前の採卵を選択した。実際には、開腹後に腫瘍の被膜破綻が確認されたため、卵胞穿刺による手術進行期分類(FIGO2014)の変更は生じていない。

卵巣悪性腫瘍が疑われる患者に対する卵巣刺激は現時点でその安全性は確立されておらず議論の余地がある。しかし、卵巣刺激を行わない採卵では採卵数は少なく、未成熟卵は発育停止することも多く、十分な採卵数を確保するためには卵巣刺激は必須であると思われる。特に、本症例のように片側の付属器切除後に残存卵巣を摘出する場合では一度しか採卵ができないため、より十分な採卵数を確保することも重要であり、その結果本症例では合計10個の未受精卵子を凍結保存することができ、卵巣刺激は有効であったと考えられた。また、原疾患の治療スケジュール

表 1 過去に報告された術中採卵症例

	Author	Diagnosis	Previous operation	Operation	COH	Oocyte Retrieval	Number of oocyte retrieved	Number of oocyte cryopreserved	Number of embryo transferred	Pregnancy outcome
Case 1	Huang et al. (2007)	Bilateral serous borderline ovarian cancer	NA	LSO + ROC (II)	NA	Ex vivo	4GV	2 Mature oocytes	NA	NA
Case 2	Fatermi et al. (2011)	Recurrent borderline serous adenocarcinoma	LO (II C)	RSO	GnRH antagonist protocol	Ex vivo	11 Mature oocyte	7 Zygotes	NA	NA
Case 3	Bocca et al. (2012)	Reccurent borderline serous carcinoma	LSO (I C)	RSO	GnRH antagonist protocol	Ex vivo	14 Mature oocyte	14 Mature oocytes	NA	NA
Case 4	Fadini et al. (2014)	Bilateral ovarian adenocarcinoma	NA	RSO + LOC (II C)	NA	In Vivo	3GV	3 Mature oocytes	1	No Pregnancy
Case 5	Prasath et al. (2014)	Recurrent micropapillary serous carcinoma	RSO + LOC (III C)	LO	NA	Ex vivo	4GV	3 Embryos	2	Live birth
Case 6	Kim et al. (2015)	Recurrent immature teratoma	RSO + LOC (III C)	LSO	Random start	In Vivo	8 Mature oocytes, 1 immature oocyte	8 Mature oocytes	NA	NA
Case 7	Present case	Recurrent borderline serous carcinoma	LSO (I A)	RSO	GnRH agonist long protocol	In Vivo	10 Mature oocytes, 1 immature oocyte	10 Mature oocytes	NA	NA

COH, controlled ovarian hyperstimulation; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; GV, germinal vesicle; LO, left oophorectomy; LOC, left ovarian cystectomy; LSO, left salpingo-oophorectomy; N/A, not applicable; RSO, right salpingo-oophorectomy.

ルに併せた採卵を計画するという観点からも調節卵巣刺激は有効であると考え。

悪性腫瘍の若年女性にとって、妊孕性温存の検討は非常に重要なものである。特に婦人科領域における若年性腫瘍では、生殖臓器そのものに腫瘍が発生するため、妊孕性温存の可否の検討、その方法の選択は非常に重要である。婦人科腫瘍専門医と生殖専門医が密な連携を取り、迅速なコンサルテーションを行うことにより若年悪性腫瘍患者が妊孕性温存の可能性を得ることができる。しかし、癌生殖領域において、あくまでも悪性腫瘍の治療が最優先であるという原則を忘れてはならない。本症例は、片側付属器切除後の対側卵巣に悪性腫瘍を疑う腫瘍を認め、治療のために残存卵巣の摘出手術時に開腹術野で超音波を併用して採卵を行った初めての症例である。可能な限り悪性細胞の腹腔内への混入リスクの低減と卵の質と数の確保を両立するためにはさらなる検討、工夫が必要であり、本症例で用いた方法は新たな標準となり得ると考えた。今後も、卵巣刺激法や採卵方法に関して検討が必要と考える。

本論文は、「Reproductive Medicine and Biology, 2018; 17(1) : 98-102」に掲載された「Ultrasound-guided laparotomic oocyte retrieval during surgery for

fertility preservation in a case of tumor recurrence after a unilateral salpingo-oophorectomy.」を二次出版投稿したものである。また、本論文の要旨は第8回 日本がん・生殖医療学会学術集会で発表した。

謝 辞

本症例に関わった東邦大学医療センター大森病院リプロダクションセンターの胚培養士、看護師、その他全てのスタッフの協力に感謝する。

引用文献

- 1) Huang JY, Buckett WM, Gilbert L, et al. Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: a case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy. Gynecol Oncol 2007; 105(2) : 542-544.
- 2) Fatemi HM, Kyrou D, Al-Azemi M, et al. Ex-vivo oocyte retrieval for fertility preservation. Fertil Steril 2011; 95(5) : 1787, e15-1787. e17
- 3) Bocca S, Dedmond D, Jones E, et al. Successful extracorporeal mature oocyte harvesting after laparoscopic oophorectomy following controlled ovarian

- hyperstimulation for the purpose of fertility preservation in a patient with borderline ovarian tumor. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28 (9) : 771-772.
- 4) Fadini R, Dal Canto M, Renzini MM, et al. Embryo transfer following in vitro maturation and cryopreservation of oocytes recovered from antral follicles during conservative surgery for ovarian cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 779-781.
 - 5) Prasath EB, Chan ML, Wong WH, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod* 2014; 29(8) : 276-278.
 - 6) Kim SK, Kim MS, Kim H, et al. Mature oocyte retrieval during laparotomic debulking surgery following random-start controlled ovarian stimulation for fertility preservation in a patient with suspected ovarian cancer. *Obstet Gynecol sci* 2015; 58(6) : 537-541.
 - 7) Abe Y, Ikenaga H, Nakano H, et al. Effectiveness of the fixed stimulation regimen of ART-Programs. *Jpn. J. Fertil. Steril.* 1995; 40(2) , 211-15.
 - 8) Mangilli G, Somigliana E, Giorgione V, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev* 2016; 49: 13-24.
 - 9) Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol* 2011; 123(3) : 474-478.

一症例報告一

患者の妊孕性温存における 黄体期ランダムスタートの有用性の検討

Usefulness about random-start controlled ovarian stimulation for emergency fertility preservation

寺澤 恵子^{1) 2)}、古井 辰郎^{1) 2)}、山本 志緒理²⁾、菊野 享子²⁾、
竹中 基記²⁾、森重 健一郎²⁾

Keiko Terazawa^{1) 2)}, Tatsuro Furui^{1) 2)}, Shiori Yamamoto²⁾, Kyoko Kikuno²⁾, Motoki Takenaka²⁾, Ken-ichiro Morishige²⁾

1) 岐阜大学医学部附属病院 周産期・生殖医療センター

1) Center for Perinatal medicine and Reproductive medicine, Gifu University Hospital

2) 岐阜大学医学部附属病院 産科婦人科

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

キーワード：ランダムスタート法、胚凍結、卵子凍結、若年乳がん

緒 言

若年がん患者の増加、がん治療の進歩により、がんサバイバーの長期に及ぶQOL向上が重要な課題となってきた。化学療法や骨盤放射線照射による性腺機能低下は、ホルモン欠乏症状の他に妊孕性低下を引き起こし、これらは若年がんサバイバーにとっては、より大きな問題となる。

患者の妊孕性温存の実施を検討する上で、がん治療を最優先とし妊孕性温存完了までの期間をできるだけ短縮することが必要である。

妊孕性温存方法のうち、受精卵(胚)、卵子凍結では卵巣刺激をして採卵を行うため、約2週間の期間を要する。卵巣組織凍結は比較的短期間で完了できるが、腹腔鏡手術が必要となり妊娠例も世界でまだ100例ほどである。

そこで、治療開始までに時間的猶予のないがん患者に対して月経周期に関わらずゴナドトロピン製剤の注射を開始する「ランダムスタート法」が2013年 Cakmakら¹⁾により提唱された。

この方法では、卵子や胚の凍結の実施を決めてから、概ね2週間以内に完了することができ、通常法との比較では、若干の排卵誘発期間の延長とゴナドトロピン投与量の増加を認めたものの、採卵数、成熟卵数、受精率に有意差を認めなかったと報告されている。

当院では2016年8月から、治療前の妊孕性温存を目的とした卵子、胚凍結の実施において、ランダムスタート(RS)法による調節卵巣刺激を取り入れてきた。

今回、当科で妊孕性温存(卵子、胚凍結)処置を行った乳がん症例について、黄体期スタートのRS症例に注目し、通常スタート群との比較によるRSの有効性の検討と当院での診療の問題点の検討を行なった。

対象と方法

対象：

2013年3月から2017年11月までに当院がん・生殖医療相談を受診した137名に、がん治療による妊孕性低下と温存方法に関して十分な情報提供を行なった。卵子・胚凍結保存を希望した32名中、がん治療前に当院での妊孕性温存目的での卵子、胚凍結を希望し、調節卵巣刺激開始前に文書による同意が得られた乳がん患者18例を対象とした。

方法：

診療録に記載された内容を後方視的に年齢、婚姻状態、原疾患、AMH値、刺激期間、FSH使用量、血中E₂値、採卵数、凍結胚・卵子数について検討した。

調節卵巣刺激の開始のタイミングは、初診時における月経周期、がん治療開始までの猶予期間に患者希望を加味して決定した。通常スタート10例、RS4例であった。刺激方法は、通常スタート群はAI(Aromatase Inhibitor) + recFSH5例、ロング法5例、RS群はAI + recFSH 4例であった。

尚、凍結処置は40歳未満、未婚患者は未受精卵子凍結、既婚患者は未受精卵子凍結についても話した上で原則胚凍結とした。

受付日：2018年10月22日／受理日：2018年12月20日

著者連絡先：寺澤 恵子

岐阜大学医学部附属病院：〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1番1

電話：058-230-6349 E-mail: k56827k@yahoo.co.jp

倫理的配慮：

本研究での個人情報の利用に当たり、岐阜大学医学部倫理委員会の承諾を得た。対象患者の同意取得は、当院外来での研究内容と離脱権についての説明文提示を持ってオプトアウトとした。

結 果

患者背景：

通常スタート群 (10 例) と RS 群 (4 例) で、患者年齢の平均は、それぞれ 31.4 ± 4.0 歳と 30.75 ± 2.2 歳、未婚者 5/10 人と 3/4 人、乳がんの組織型ではエストロゲン受容体陽性は 7/10 例と 3/4 例、病期 I 期、II 期、III 期の人数はそれぞれ 5、3、2 人と 1、3、0 人、妊孕性温存前の AMH 値 (ng/

ml) は 4.47 ± 1.50 と 3.12 ± 1.28 、卵巢刺激方法は通常群ではロング法と GnRH アンタゴニスト法 (AI + recFSH 法) が 5 例ずつで、RS 群は全例 GnRH アンタゴニスト法で、両群で排卵誘発法以外に有意な差はなかった (表 1)。

調節卵巢刺激と妊孕性温存：

Gn 使用日数 (通常スタート群： 16.0 ± 2.9 日間、13 ～ 23 日間、RS 群： 16.8 ± 2.9 日間、15 ～ 21 日間)、投与量 (通常スタート群： 1445.0 ± 668.8 IU、600 ～ 2400 IU、RS 群： 2643.7 ± 407.9 IU、2325 ～ 3225 IU)、採卵数 (通常スタート群： 9.9 ± 4.8 個、3 ～ 18 個、RS 群： 10.0 ± 4.2 個、6 ～ 16 個) (表 2) で、胚や凍結完了者は 14 名であった。1 名が卵胞発育の不良、1 名が採卵したものの成熟卵が得られず、2 名が受精障害のため温存不成功となっている。凍結不成功例は年齢 37 歳、40 歳、42 歳と比較的高齢である、

表 1 スタート別の背景の比較

スタート法	通常 n = 10	ランダム n = 4	
年齢 (平均 ± SD)	31.4 ± 4.03 (24 – 37) 歳	30.75 ± 2.21 (28 – 33) 歳	n.s
婚姻	未婚 5 人 既婚 5 人 (未婚から既婚 3 人)	未婚 3 人 既婚 1 人 (未婚から既婚 1 人)	n.s
ホルモン感受性乳がん	7 人	3 人	n.s
病期	I 期 5 人 II 期 3 人 III 期 2 人 IV 期 0 人	I 期 1 人 II 期 3 人 III 期 0 人 IV 期 0 人	n.s
初診時のがん治療状態	術前 4 人 術後 5 人 NAC 前 1 人	術前 2 人 術後 1 人 NAC 前 1 人	
AMH	4.47 ± 1.50 (2.66 – 7.22) ng/ml	3.12 ± 1.28 (1.78 – 4.35) ng/ml	n.s
刺激方法	ロング法 5 人 AI + recFSH 5 人	AI + recFSH 4 人	

n.s : not significant

表 2 スタート別の結果の比較

スタート法	通常	ランダム	
刺激期間	16.0 ± 2.9 (13 – 23) 日	16.8 ± 2.9 (15 – 21) 日	n.s
FSH 使用量	1445.0 ± 668.8 (600 – 2400) IU	2643.7 ± 407.9 (2325 – 3225) IU	n.s
ピーク E2 値	3794.0 ± 2388.0 (1273 – 7490) pg/ml	663.0 ± 213.9 (481 – 886) pg/ml	*
採卵数	9.9 ± 4.8 (3 – 18) 個	10.0 ± 4.2 (6 – 16) 個	n.s
凍結胚・卵子数	7.3 ± 5.1 (1 – 18) 個	8.5 ± 5.5 (3 – 16) 個	n.s

n.s : not significant

通常スタートの 2 例では採卵を 2 回施行 * : P < 0.05 マンホイットニー

表 3.1 RS 群 4 症例の背景

	年齢	婚姻状態	進行期	凍結内容	AMH	AFC	開始時期	刺激方法
No.1	32	未婚	II 期	卵子	—	12	21	AI + recFSH
No.2	33	未婚	I 期	卵子	4.35	8	21	AI + recFSH
No.3	29	未婚→既婚	II 期	胚	3.25	8	21	AI + recFSH
No.4	30	未婚	II 期	卵子	1.78	6	25	AI + recFSH

表 3.2 RS 群 4 症例の成績

	刺激期間	FSH 投与量	ピーク E2	採卵数	凍結	治療遅延有無
No.1	13	2400	—	16	16	—
No.2	21	3225	481	9	9	—
No.3	15	2625	564	6	3	—
No.4	16	2325	886	9	6	—

もしくは18歳白血病患者で化学療法をすでに受けており
 卵巣機能低下をすでに来している人が含まれていた。

通常スタート群とRS群で卵巣刺激期間、採卵数、胚
 や卵子凍結数に有意差は認めなかったが、FSH製剤投与
 量がRS群で多く血中E₂濃度は低かった。(マンホイットニー
 検定)(表2)

RSスタートの患者は全てホルモン感受性陽性乳がん患
 者、妊孕性低下リスク(ASCO2013分類)中間リスク、I
 期からII期の進行期、平均年齢 30.7 ± 2.2 (28 ~ 33) 歳、
 平均 AMH= 3.12 ± 1.28 (1.78 ~ 4.35) ng/ml、antral
 follicle count(AFC) = 8.5 ± 2.52 (6 ~ 12) であった。全例

アロマターゼ阻害剤(AI) +recFSHによる排卵誘発を行い、
 開始時期は月経21日目が3例、月経25日目が1例であった。
 (表3.1)

刺激日数は 17.33 ± 2.87 (15 ~ 21) 日、FSH総投与量
 は 2725 ± 407.9 (2325 ~ 3225) IU、peakE2値は $643.7 \pm$
 213.9 (481 ~ 886) pg/ml、採卵数は 8.00 ± 4.24 (6 ~ 9)
 個であった。

いずれの症例においても、予定された原疾患の治療を
 遅延させることはなかった。(表3.2)

採卵前の経膈エコー所見は、ランダム群の全てで良好な
 卵胞発育を認め6個以上の成熟卵胞を認めた。(図A-D)

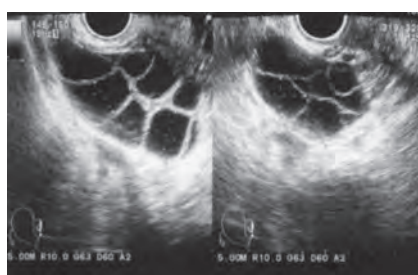


図 A No.1



図 B No.2



図 C No.3



図 D No.4

A は症例 1 の day13 のエコー写真、B は症例 2 の day18 のエコー写真、C は症例 3 の day13 のエコー写真、D は症例 4 の day15 のエコー写真を示す。

考 察

当院で、がん治療前の妊孕性温存目的でランダムスタートを用いた調節卵巣刺激を行った乳がん症例について比較検討した。GnRHantagonist (GnRHant) 法では卵成熟のトリガーとして、hCGの代わりに半減期の短いGnRHagonist (GnRHa) を用いることにより、OHSSを回避でき採卵後血中エストロジオールは急速に低下するため²⁾、AIの使用とともにエストロゲン受容体陽性乳がん症例に対する調節卵巣刺激を行う上でメリットが大きいと思われる、当院でもGnRHant法でAI、GnRHaを使用している。OHSSを回避するため、トリガーとしてGnRHaの使用を原則とした。ARTによる卵巣刺激はより短期間であり、卵巣刺激により乳がんリスクは上昇しないという報告が多い。豪州の29,700人のIVF患者の追跡調査では乳がん発生リスクの上昇は認めなかった。同論文では刺激回数ごとの検討を行ない、1回の誘発を行った場合の相対危険度は0.85である一方、6回以上誘発した場合の相対危険度は1.23であったと報告している³⁾。一方で、乳がん患者に対するARTを目的とした排卵誘発が病状に与える影響についてはまだ報告は少ない。AzimらはART目的に排卵誘発を行った乳がん患者の再発割合は3.8%、コントロール群8.1% (P=0.36) であり統計学的な有意差はなかったとしている⁴⁾。RS法によるCOSに関してはCakmak¹⁾の文献やDepalo⁵⁾の文献を参考に行なった。当院で採卵希望のあった患者のうち通常スタートが10例、ランダムスタートが4例で患者背景に有意差はなく、排卵誘発に要する期間、凍結個数は同等と既報と同様の結果で、当科のRS法の実施において特に再検証すべき課題は認めないことが検証された。当科での時間的猶予の少ない乳がん患者に対する妊孕性温存において、本法は有用と考えられた。ピーク時の血中E₂値は有意に低値であったことは、RS群ではAI使用が多かったことによると思われる。

治療遅延はなかったが、E₂をできる限り抑えても軽症OHSSになりカベルゴリンを使用^{6) 7)}した症例は散見された。

乳がんでNAC (Neoadjuvant Chemotherapy) を行なう予定の患者 (13%) は、病変が残っている状態での採卵となった。(表1) これに関して、文献で示されているものはなかったが、E₂上昇によりいっそう注意して採卵を行なった。Kuangら⁸⁾は挙児希望242例 (20～38歳) に黄体期で開始するランダムスタート法で採卵し、3日目top qualityの胚はガラス化法で凍結保存、そうでないものはD5～6まで延長培養し良質の胚盤胞のみ凍結保存した。移植した結果、臨床妊娠率、継続妊娠率、着床率はそれぞれ55.46% (127/229)、48.91% (112/229)、40.37% (174/431) と良好な結果が得られたと報告している。当院では採卵数にもよるが、がん患者の場合はもちろん妊娠目的ではあるが、今後のがん治療への意欲にもつながること

もあり、凍結できるかが重要となってくることから、基本的には初期胚での凍結としている。

Robertsonら⁹⁾はRS法による妊孕性温存5論文を比較し、Gnの投与量、投与日数は多くなるものの、通常の卵巣刺激法と同様の結果であるが、さらに継続した研究が必要であると結論づけている。

2015年Diamondら¹⁰⁾は、原因不明不妊患者900人の一般不妊治療にレトロゾールを排卵誘発に使用したランダム化比較試験で、大奇形率は上昇しなかったことを報告している。

Tatsumiら¹¹⁾はARTに関して、本邦のデータから3136周期の自然周期採卵・新鮮胚移植と、792周期のレトロゾールを利用した新鮮単一胚移植を比較し、奇形率は2群間、そして臓器別にみても差がなく、その他の周産期・新生児予後において、ほとんど2つのグループ間で変わらなかったことを報告している。

乳がん患者に対する児の予後に関する研究は少ない。

2014年にOktayら¹²⁾は、ステージⅢ以下の131人の乳がん患者でレトロゾールを用いた卵巣刺激を行い凍結した胚のうち、移植を行った33人40周期の凍結融解胚移植の妊娠率、生産率はSART (Society For Assisted Reproductive Technology) の成績を比較しても同等であったこと、生まれた18児に関しては奇形はなく3年間の追跡調査で発達障害がないことも報告している。

また、エストロゲンと乳がんの関係に比べ、プロゲステロンの乳がん患者の腫瘍発育との関係は明らかになっていない。

2015年にGoldratら¹³⁾は、不妊患者21人のアンタゴニスト法と乳がん患者21人のレトロゾール+アンタゴニスト法での採卵後のプロゲステロン濃度を比較しているが、P濃度や上昇には差が認められなかった。この研究は前方視的研究であるものの、症例数が少なく採卵後の介入の管理も異なるため今後さらなる検討が必要である。

当院ではまだがん患者で凍結処理した胚や卵子を融解胚移植したものはない。

また、1回の採卵で凍結完了できなかった患者に対して連続採卵や再度トライするかなどの検討は必要である。最近では心理士やナースの関わる機会も増やしており、患者の精神的ケアも充実してきている。今後、症例を重ね様々な観点から検討していく必要があると思われる。

まとめ

今回、当科で妊孕性温存 (卵子、胚凍結) 処置を行った乳がん症例について、黄体期スタートのRS症例に注目し、通常スタート群との比較によるRSの有効性の検証と当院での診療の問題点の検討を行なった。

今後、症例を重ね様々な観点から検討していく必要があると思われる。

引用文献

- 1) Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M.I., Rosen, M.P. : Effective method For emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil. Steril*, 100: 1673-1680, 2013.
- 2) Von woiff M,Thaler CJ,Frambach T,et al.Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase.*Fertil Steril*, 92 (4) : 1360-5, 2009.
- 3) Venn A,Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet*. 354 (9190) : 1586-90, 1999.
- 4) Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 26(16): 2630-5, 2008.
- 5) Depalo R, Jayakrishnan K, Garruti G, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET) . *Reprod Biol Endocrinol*. 10: 26, 2012.
- 6) Tang H, Hunter T,Hu Y,Zhai SD, Sheng X,Hart RJ: Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2: CD008605, 2012.
- 7) Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A,Azimineko E, Chehrizi M, Bahmanabadi A: Comparison of caberogoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial.*J Assist Reprod Genet*. 29: 259-264, 2012.
- 8) Kuang Y, et al:Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection treatment,with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles.*Fertility and Sterility*, 101: 105-111, 2014.
- 9) Robertson DM et al:Random start or emergency IVF / in vitro maturation: a new rapid approach to fertility preservation. *Womens Health*. 12(3) : 339-349, 2016.
- 10) Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al; NICHD Reproductive Medicine Network.Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 373 (13) : 1230-40, 2015.
- 11) Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 32(1) : 125-32, 2017.
- 12) Okay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 33(22) : 2424-9 2015.
- 13) Goldrat O, Gervy C, Englert Y, et al. Progesterone levels in letrozole associated controlled ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Hum Reprod*. 30(9) : 2184-9,2015.

一症例報告一

卵巣境界悪性腫瘍の腹腔鏡下付属器切除術時に、 検体摘出バッグを用いて採卵をおこなった1例

Oocyte retrieval in a specimen retrieval bag at the time of laparoscopic resection
 of borderline ovarian tumor

臼井 健人^{1) 2)}、福田 雄介^{1) 2)}、片桐 由起子^{1) 2)}、谷口 智子¹⁾、徳田 由紀子²⁾、
 土屋 雄彦¹⁾、永尾 光一^{2) 3)}、中田 雅彦¹⁾、森田 峰人¹⁾

Kento Usui^{1) 2)}, Yusuke Fukuda^{1) 2)}, Yukiko Katagiri^{1) 2)}, Tomoko Taniguchi¹⁾, Yukiko Tokuda²⁾,
 Takehiko Tsuchiya¹⁾, Koichi Nagao^{2) 3)}, Masahiko Nakata¹⁾, Mineto Morita¹⁾

1) 東邦大学医学部産科婦人科学講座

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Toho University

2) 東邦大学医療センター大森病院 リプロダクションセンター

2) Reproduction center, Toho University Omori Medical Center

3) 東邦大学医学部泌尿器科学講座

3) Department of Urology, Faculty of Medicine, Toho University

概要： がん診療の発展によりがん患者の妊孕性温存に目が向けられている。今回我々は、卵巣境界悪性腫瘍患者の腹腔鏡下付属器切除術の際に同時採卵を施行し、胚凍結をおこなった症例を経験したので報告する。30歳、未妊、既婚。前医で両側の粘液性嚢胞腺腫と診断され、腹腔鏡下左卵巣嚢胞摘出術、右卵巣病巣の嚢胞壁の焼灼術を施行した。左卵巣摘出検体の病理組織学的検査結果が漿液粘液性境界悪性腫瘍であり、追加治療目的のため当院産婦人科へ紹介受診となった。画像診断で明らかな転移所見は認めなかった。挙児希望のある既婚女性であり、妊孕性温存に対する相談を目的に当院リプロダクションセンターを受診した。卵巣予備能評価ではAMHの著明な低下を認めた。右卵巣嚢腫に対しては、嚢胞壁の焼灼がおこなわれ、病理学的診断がついていないこと、今後右卵巣摘出の可能性があると、既に卵巣予備能が低下していることを考慮し、また、事実婚期間も含め、避妊をしない性交渉をしているにもかかわらず妊娠が一定期間成立しなかったことから、腹腔鏡下付属器切除術中に両側の卵巣に対して腹腔鏡下採卵を実施する方針となった。卵巣穿刺吸引が、卵巣嚢胞性病変の破綻に相当する処置となり得る可能性を考慮し、腹腔内での卵巣穿刺吸引は手術用検体摘出バッグ内でおこなった。合計8個の卵子が回収され、体外受精をおこない6個の胚盤胞を凍結した。病理組織学的検査では、提出したすべての検体に異型細胞を認めず追加治療は不要となった。本症例は、病理学的検査の結果、現時点における追加治療の必要性はなく自然妊娠の可能性が残ったが、右卵巣腫瘍再発の可能性を否定できず、より安全性の高い手法選択肢が検討され実施される機会が今後も予想される。

キーワード： 卵巣境界悪性腫瘍、腹腔鏡下採卵、ART、がん生殖、AYA世代

緒 言

がん診療の進歩発展を背景とした生命予後の改善に伴いがんサバイバーのQOL向上に目が向けられている。特に妊孕性温存はadolescent and Young adult (AYA) 世代(15～39歳)がん患者のがん治療を構成する重要な診療の一部である。今回我々は、卵巣境界悪性腫瘍の診断を契機に、腹腔鏡下付属器切除術の際に術中に検体摘出バッグ内で腹腔鏡下採卵を施行し、胚凍結をおこなった症例を経験したので報告する。

症 例

30歳。既婚、未妊。既往歴、アレルギーに特記すべき事項はない。婦人科検診で卵巣腫瘍を指摘され、2016年9月に前医の婦人科を受診し、両側卵巣子宮内膜症性嚢胞の診断で、半年に一度の定期診察の方針となった。半年後の2017年2月の定期診察の際に、卵巣腫瘍の増大を認めMRI検査を施行した。MRI所見では右3cm径、6cm径の充実成分を含まない多房性の腫瘍を認めた。両側共にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号、拡散強調像で高信号、apparent diffusion coefficient map

受付日：2018年12月12日／受理日：2018年12月24日

著者連絡先：臼井 健人

東邦大学医療センター大森病院 産科婦人科学講座：〒143-0015 東京都大田区大森西6丁目11-1

電話：03-3762-4151 E-mail：kento.usui@med.toho-u.ac.jp

(ADC-MAP) で高信号を示し、粘液性嚢胞腺腫の診断となった。2017年7月に腹腔鏡下左卵巢嚢胞摘出術、右卵巢病巣の焼灼術を施行した。左卵巢摘出検体の病理組織学的検査結果が漿液粘液性境界悪性腫瘍であり、追加の治療目的に当院の産婦人科へ紹介となった。胸腹部造影CTによる画像診断で明らかな転移所見は認めず、左卵巢漿液粘液性境界悪性腫瘍IA期(進行期分類FIGO2008)の診断となった。妊孕性温存術として、左付属器摘出術、大網切除、右卵巢・腹膜・左広間膜生検、腹腔内の観察を施行後に経過観察する方針となった。挙児希望に対し、妊孕性温存に対する相談を目的に当院リプロダクションセンターを受診した。

月経周期は28日型、整であり、月経3日目の血液検査では、FSH 6.8mIU/mL、LH 6.1mIU/mL、E2 39.9pg/mLと異常を認めなかったが、AMH 0.87ng/mLと卵巢予備能の低下を認めた。また、夫の精液所見に異常を認めなかった。左付属器切除術後に化学療法などの卵巢機能低下をきたす治療がなく、自然妊娠の可能性のある夫婦であったが、事実婚の期間を含め、避妊をしない性交渉がありながら妊娠が成立しなかったこと、および今後、

対側の付属器も摘出しなければなくなる可能性や卵巢予備能の低下があることから、機能性不妊の適応も考慮し生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)、胚凍結の選択肢は考慮すべきであると判断し、術中の腹腔鏡下採卵を実施する方針となった。手術日が受診日から1カ月以内に施行する事が決まっており、手術日に合わせてGnRH agonist法、ロングプロトコール固定日採卵法で卵巢刺激をおこなう方針とした。受診日からGnRH点鼻薬を8時間ごとに1回300 μ gで開始し、手術日の12日前からhMG製剤450単位を開始した。450単位を3日間施行後に300単位に減量し、手術日の2日前まで8日間連日投与した。定期的な診察で卵胞の発育を確認した。また、手術日当日の入室時間を8時5分に設定し採卵時間を9時5分とした。採卵の設定時間の35時間前にあたる前々日の22時5分にhCG 10000単位を筋肉内注射し、当日の手術日を迎えた。手術日までの経過を図に示す(図1)。

手術は腹腔鏡下左付属器摘出、大網切除、右卵巢・腹膜・左広間膜生検、腹腔内観察、両側採卵を施行した。採卵によるがん組織の播種の可能性をより低くするために、

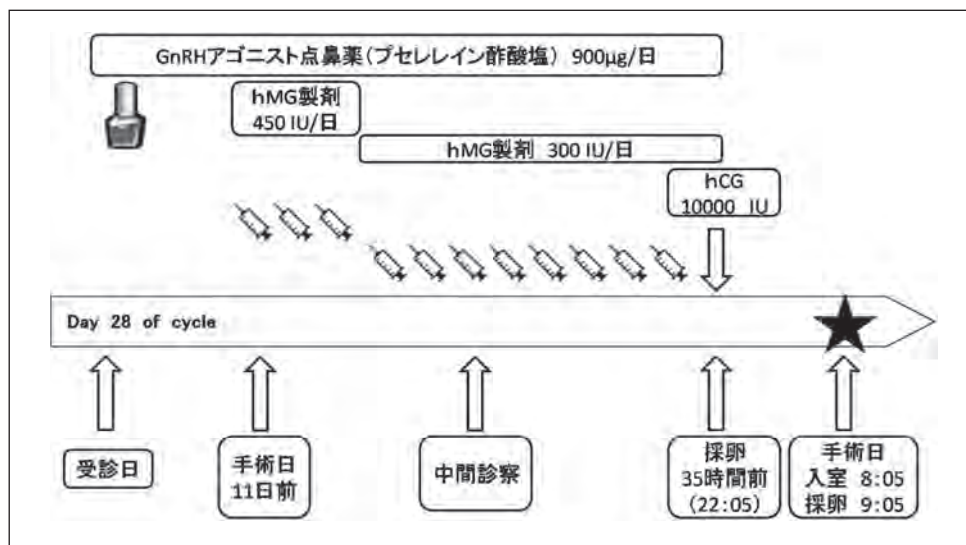


図1 手術日までの卵巢刺激の経過

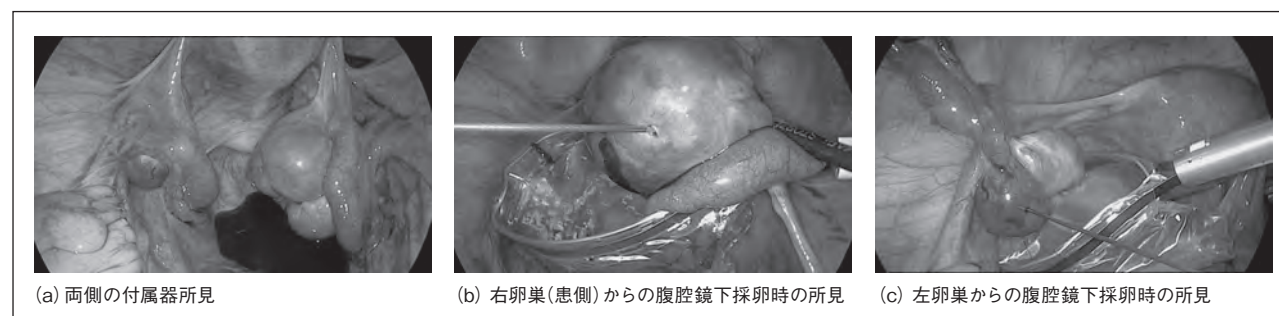


図2 腹腔鏡下手術中の所見

手術用検体摘出バッグ(ENDOPOUCH RETRIEVER[®])を腹腔内に挿入し、バッグ内で卵胞穿刺を施行した(図2)。右卵巢から7個、左卵巢から1個の卵子を回収し、組織収納バッグ内の卵胞からの漏出液には卵子を認めなかった。左右の卵巢由来の卵子をそれぞれ別々に培養し、体外受精(conventional In Vitro Fertilization: cIVF)を施行し計6個の凍結胚を得て、凍結保存とした(表1)。術後の病理組織学的検査では、摘出検体からの異型細胞は認めず(表2)、追加治療はおこなわない方針となった。

表1 得られた受精卵の胚培養の結果

	右							左
IVF	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
Day1	2PN	3PN	2PN	2PN	2PN	2PN	Deg	2PN
Day4	3AB		8細胞	EB	EB	3AA		EB
Day6			6AA					

* PN(Polar body): 極体, Deg(degenerated), EB(Early Blastocyst): 初期胚盤胞
 **: 胚盤胞はGardner分類を用いて評価

表2 摘出検体の病理組織学的検査結果

	左付属器	右卵巢	大網	左広間膜
病理結果	異型細胞 なし	異型細胞 なし	異型細胞 なし	異型細胞 なし

考 察

がん診療の進歩発展を背景とした生命予後の改善に伴い、がん患者の妊孕性温存も関心が寄せられている。2017年には、日本癌治療学会が癌患者の妊孕性温存の希望に応えるべき医療者の基盤となるべく、『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』¹⁾を発刊している。上記ガイドラインでは、挙児希望を有する女性がん患者に対してパートナーがいる場合は、胚(受精卵)凍結の推奨をグレードBの推奨度としており、上皮性境界悪性腫瘍にI～III期に対しての妊孕性温存療法の適応はグレードC1としている。また、上皮性境界悪性腫瘍に対する標準術式は単純子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除術であるが、妊孕性温存療法の術式としては、患側付属器摘出術、大網切除術、腹腔内細胞診、腹腔内精査を推奨している。

卵巢がんに対して標準的妊孕性温存療法をおこなった症例に、体外受精を検討する際に片側卵巢にがん病変があった場合、対側の卵巢で採卵を施行することは、がん組織を穿破あるいは腔壁などに播種される危険性があることが懸念されている。不妊治療後の卵巢がんのリスクに関し

ては、1992年にwhittemoreらが、不妊治療後は卵巢がんのリスクが2.8倍になると提唱しており²⁾、以降、様々な意見があるが、現在までの一定の見解を得るまでに至っていないのが現状である。

国外の報告では、温存した対側卵巢に対して、経腔採卵を施行した症例で、IVF後に再発を認めたという報告がある³⁾。一方で、卵巢境界悪性腫瘍に対して、標準的妊孕性温存療法を施行した74人中25人が妊娠し、4人はIVFによる妊娠であったが再発は認めなかったという報告もある⁴⁾。温存した対側卵巢に対して、採卵施行後の予後についての十分な検討はなされていない。

卵巢境界悪性腫瘍に対する卵巢刺激ならびに生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)は二通りの状況がある。一つは卵巢境界悪性腫瘍に対する妊孕性温存治療をした後に不妊治療をおこなう方法と、手術をおこなう前に緊急的にARTをおこなう方法である。

卵巢刺激ならびにART治療後の大規模な研究は、Anneらが2007年に30症例の妊孕性温存術後の自験例に対して、卵巢刺激ならびにIVF施行後の再発率の報告を他施設のデータの後方視的調査と共に報告している⁵⁾。30症例の初回の妊孕性温存手術後の観察期間の中央値は93カ月(17-312カ月)であり、初回の不妊治療後の観察期間の中央値は42カ月(12-156カ月)であった。13症例(44%)で妊娠を認め、そのうち3症例は緊急的にARTを施行した症例であった。また、4症例に再発を認め2例で温存した対側の付属器を切除する事になったが、再発に対しての追加の手術後は再発なく経過している。初回手術から再発までの期間の中央値は、27カ月(4-69カ月)であった。30症例の患者の初回手術の内容として、卵巢腫瘍摘出術が8例、患側卵巢切除術もしくは患側付属器切除術が17例、患側卵巢切除術もしくは患側付属器切除術と対側の卵巢腫瘍摘出術が5例であった。術後の病理学的組織検査では、漿液性境界悪性腫瘍が23例、粘液性境界悪性腫瘍が7症例であった。ステージ分類では、I期が20症例(I A:14例、I B:2例、I C:4例)、II期が4症例(II A:1例、II B:1例、II C:2例)、III期が4症例(III A:3例、III B:1例)、分類不明が2症例であった。30症例のうち25症例は妊孕性温存術後にIVFを施行しており、5症例は初回の手術後に再発し、再手術の施行前に緊急でIVFを施行している。5症例の初回の手術は3症例が卵巢腫瘍摘出術、1症例が患側付属器切除術、1症例が患側付属器切除術と対側の卵巢腫瘍摘出術を施行している。再発に対する追加手術で、2症例に両側の付属器を摘出する事となったが子宮は温存している。

また、Cbedaらも卵巢境界悪性腫瘍に対して、妊孕性温存術を施行後に、IVF治療をおこなった後の経過に関する4症例のケースシリーズを報告している⁶⁾。4症例の年齢の幅は25～39歳、1例が粘液性境界悪性腫瘍であり、

表3 卵巣境界悪性腫瘍に対して妊孕性温存術をおこなった症例の卵巣刺激もしくはART後の再発率と両側付属器の切除率の報告のまとめ

	再発率(%)	両側付属器切除率(%)
Anne et al 2007 ⁽⁵⁾	16%(4/25例)	12%(3/25例)
Carbeda et al 2011 ⁽⁶⁾	75%(3/4例)	50%(2/4例)
Beiner et al 2001 ⁽⁷⁾	28%(2/7例)	0%(0/7例)

3例が漿液性境界悪性腫瘍であった。術前診断では、3例がIA期であり、1例がIB期であった。すべての症例で妊孕性温存療法の術式を受けており、その後、IVF治療を施行している。最初の手術からのIVF開始までの中央値は47カ月(36-118カ月)であり、IVF治療は最少ない症例で2周期であり、最大で5周期おこなっている。すべての症例で生児を得ているが、3症例(75%)にIVF後の再発を認めており、3症例のステージはIA期が2例、IB期が1例であった。こちらの報告では高い再発率を認めている。境界型卵巣悪性腫瘍に対して妊孕性温存術をおこなった症例の卵巣刺激、もしくはART後の再発率と両側付属器の切除率の報告のまとめを表3に示した^{5)~7)}。IVF後の再発については、報告により様々であり、今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

緊急的にIVFをおこなった症例の報告は少ないが、上記の5症例に報告に加えて1症例の報告がある。Gallotらは、両側の卵巣境界悪性腫瘍に対して両側の卵巣腫瘍摘出術を施行後に再発を認め、緊急でIVFを施行し、手術後に胚移植をおこない妊娠し生児を得た報告をしている⁸⁾。漿液性境界悪性腫瘍に対して両側卵巣腫瘍摘出後の6カ月後に再発を認め、ステージIIIa期の診断となった。両側付属器切除術を施行する前に緊急でIVFを施行する方針となり、GnRH agonist法、ロングプロトコルで卵巣刺激をおこない、手術の2日前にIVFを施行した。計10個の受精卵を凍結し、手術から15カ月後に再発所見がない事を確認した後に融解胚移植をおこなっている。1回の胚移植で妊娠が成立し3,830gの生児を出産したと報告をしている。

今回我々は、片側は嚢胞焼灼で終了し病理学的診断のついていない卵巣境界悪性腫瘍症例に対して、再発の可能性と将来的な卵巣切除の可能性を考慮して、手術時にARTを施行した。初回手術で主病巣が摘出されており、術中皮膜の破綻がすでにあった可能性はあるが、卵巣穿刺吸引が卵巣嚢胞性病変の破綻に相当する処置となり、異型細胞や組織が腹腔内に飛散・播種し得る可能性を低下させることを目的に腹腔内での卵巣穿刺吸引は手術用検体摘出バッグ内でおこなった。上皮性境界悪性腫瘍は卵巣癌と異なり、再発した場合でも腫瘍の摘出をおこなう事で良好な予後が得られることが報告されてい

るが⁹⁾、一方で浸潤癌として再発し死亡例も報告されている。腫瘍破綻の有無での再発率の比較としては、上皮性境界悪性腫瘍のstage Ia期とstage Ic期の妊孕性温存術治療後の再発率を比較した報告では、stage Ia期が26例中に3例(11%)の再発を認めた一方で、stage Ic期では17例中に3例(17%)に再発を認め、stage Ia期に比べ高い再発率となっている¹⁰⁾。

同様のケースでの症例報告はないが、婦人科領域では子宮筋腫の腹腔鏡下手術に関して2007年頃より電動モルセレーターにより腹腔内に飛散した筋腫片が術後に他臓器へ生着して発育する寄生筋腫(parasitic myoma)の報告が増加し、さらに子宮筋腫に対する手術を施行する患者の0.3%に悪性の可能性があるとして2014年4月には米国食品医薬品局(Food And Drug Administration: FDA)により電動モルセレーターの使用を推奨しないと勧告がなされた¹¹⁾。その後、様々な施設より電動モルセレーター使用時の組織飛散を予防する目的で組織収納バッグを腹腔内に挿入して筋腫核を収納後に完全にバッグ内で細切する方法(in bag morcellation)の有用性が報告されている^{12) 13)}。

本症例では、in bag morcellation法を参考に組織収納バッグ内で卵胞を穿刺し採卵をすることで、採卵による悪性細胞の飛散の可能性をより低くできると考え実施した。本症例で使用した手術用検体摘出バッグは、in bag morcellation法で使用する組織収納バッグとは異なるが、こうした工夫は、原疾患による生命予後の視点から、より安全性の高い採卵方法の提供として重要であると考えられる。

結 語

卵巣境界悪性腫瘍患者に対し、腹腔鏡下手術を施行する際に、同時に採卵をおこなった症例を経験した。温存した対側卵巣に対して、採卵施行後の予後については十分な検討はなされておらず、採卵をおこなう際は、より安全性の高い手法による採卵方法を目指し、がん組織を穿破あるいは腔壁などに播種される危険性を低下させる目的で、患側付属器切除術の際に腹腔鏡下で組織収納バッグ内に卵巣を収納し採卵を施行した。病理組織学的検査の

結果、本症例では追加治療を必要とせず、自然妊娠の可能性が残ったが、病理診断までには時間を要することや安全面も考慮し、今回のような選択肢が検討され、実施される機会が今後も予想される。

(本論文の要旨は第8回 日本がん・生殖医療学会 学術集会で発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない)

引用文献

- 1) 北川 雄光、青木 大輔、鈴木 直ら: 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
- 2) Whittemore A, Harris R, Itnyre J, et al: Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk, collaborative analysis of 12 US case-control studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. AM. J. Epidemiol, 136: 1184-1203, 1992.
- 3) Cadron I, Leunen K, Van T, et al: Management of Borderline Ovarian Neoplasms. J Clin Oncol, 25: 2928-2937, 2007.
- 4) Zhao J, Liu C, Liu J, et al: Short-term Outcomes and Pregnancy Rate After Laparoscopic Fertility-Sparing Surgery for Borderline Ovarian Tumors. Int J Gynecol Cancer, 28: 274-278, 2018.
- 5) Fortin Anne, Morice P, Thoury A, et al: Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors, Results of a retrospective multicenter study. Fertil Steril, 87: 591-596, 2007.
- 6) Carbeda N, Jansen W, Dieben M, et al: Conservatively treated borderline ovarian tumors, followed by IVF treatment: A case series. J Obstet Gynecol, 31: 327-329, 2011.
- 7) Beiner M, Gotlieb W, Davidson B. et al: Infertility Treatment after Conservative Management of Borderline Ovarian Tumors: American Cancer Society, 92: 320-5, 2001.
- 8) Gallot D, Pouly JL, Janny L, et al: Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained immediately before radical surgery for a stage IIIa serous borderline ovarian tumour, case report. Hum Reprod, 15: 2347-2350, 2000.
- 9) Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication
- 10) Einarsson J, Cohen S, Fuchs N, et al: In bag morcellation. JMIG, 21: 951-953, 2014.
- 11) Cholkari-Singh A, Miller CE: Power morcellation in a specimen bag. JMIG 22: 160-160, 2015.