

日本がん・
生殖医療学会誌
Vol.3 No.1
2020

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.3 No.1 2020



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3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
メディカルパーク横浜 院長

昨年は、改元で大きな節目となった年であり、読者の方々におかれましても、変化のあった方もいらっしゃるのではないかでしょうか。私事ではありますが、大学を辞め、令和の始まりと同時に5月からクリニックでの仕事を始めるという大きな節目を迎えております。

2020年はオリンピックイヤーであり、我が国にとっては東京開催というこれもまた歴史的にも大きなイベントがあります。今年の夏には、海外からたくさんの観光客が押し寄せることでしょう。まさに、最大の「おもてなし」でお迎えしたいものですが、“国際力”が問われていることでもあります。

この国際化の波は今後さらに大きくなっていくことでしょうし、海外からの労働力の受け入れもこれからさらに拡大していくと思われます。医療分野においてもグローバリゼーションの流れには逆らうことはできないと考えられます。もちろん、我が国の医療は国民健康保険をベースに発展してきており、遍く広く医療を受けられるという意味において世界でも類を見ない誇らしいものだと感じております。しかしその一方で、出産然り、不妊治療にはこの保険制度は適応されておらず、助成金での対応となっており、特に不妊治療全般については、大きな費用負担が問題ともなっております。がん生殖医療は突然の対応が必要なこともあります、費用負担が一つのハードルとなっているとも言われております。

昨年発表された日本産科婦人科学会の2017年版ARTデータによれば、ついに総治療周期数が2016年から2017年にかけ、減少に転じたとのことです。逆にARTによる出生数は増加の一途を辿っているようで、今や16人にひとりの割合で体外受精によって児が出生している計算になるようです。ご承知おきの通り、2019年の出生数はついに10万人を割り、我が国は先進国の中でも、その宿命ともいえる少子化のトップを走っていることになりました。リプロダクティブ・ヘルス＆ライツの考え方からすれば、子供が欲しい方に対しての治療は今後さらに大変重要になってくるに違いありません。

様々なご意見はあるようですが、令和は、“beautiful harmony”とも訳されるそうです。美しい調和のためには、個々が尊重されつつ、お互いの助けも必要です。必要な方に、適切な医療を届ける、そのためそれを必要としている患者さんに正しく届けることがさらに重要となっていくことでしょう。本邦においてもがん生殖医療の助成を始め、地域のネットワークも拡大しつつあります。しかしながら、これをさらに推し進めるためには知識の普及が必須であり、啓発活動も重要なとと思われます。本学会誌がそのための何かの一助となれば幸いです。

2020年1月吉日

目 次

論 文**特別寄稿**

Oncofertilityにおける、米国ユタ州におけるAYAナビゲーターの役割と課題

塚本智子 7

総説

がんサバイバーと周産期リスク

The relationship between cancer survivors and perinatal risks

安岡 稔晃 9

総説

がん治療後の内分泌環境の変化

Endocrine abnormalities after cancer treatment

岩佐 武 14

総説

抗がん剤治療による卵巣ダメージは軽減できるか？～薬物療法を用いた卵巣保護の可能性～

Can chemotherapy-induced ovarian damage be reduced?: Possibility of ovarian protection with drug therapy.

折坂 誠 17

原著論文

東邦大学医療センター大森病院における10年間の精子凍結から見た現状とこれからの課題

Current status and future tasks of semen cryopreservation for 10 years at Toho university Omori hospital

堀 俊介 21

原著論文

女性がん患者の妊娠性温存に関する選択についての検討

Consideration of Selection about Fertility Preservation for Women with Cancer

三宅 菜月 26

原著論文

妊娠性温存のための精子凍結の必要性

The importance of sperm cryopreservation for fertility preservation

柴崎 世菜 31

原著論文

卵子または受精卵凍結による妊娠性温存の有効性

Effect of fertility preservation by oocyte or embryo cryopreservation

中村 祐介 36

原著論文

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist は 30 歳以上の患者において化学療法による早発卵巣不全を減らす
Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists reduced chemotherapy induced Premature ovarian failure
in patients over 30 years of age.

石田 憲太郎 42

症例報告

当院のがん患者に対する卵巣組織凍結保存

Ovarian tissue cryopreservation for cancer patients in our hospital

前沢 忠志 48

症例報告

医原性早発卵巣機能不全と診断された後に排卵周期が再開した2例

Resumption of spontaneous ovulatory cycle after the diagnosis of iatrogenic primary ovarian insufficiency:
a report of two cases

村上 直子 52

報告

がん・生殖医療におけるサイコソーシャルケア：2019 年までの動向

A review of oncofertility psychosocial care studies

小泉 智恵 57

—特別寄稿—

Oncofertility における、米国ユタ州における AYA ナビゲーターの役割と課題



塚本 智子

Tomoko Tsukamoto

ハンツマン - インターマウンテン - キャンサーケアプログラム

Huntsman-Intermountain Cancer Care Program

私は、アメリカのユタ州で、ハンツマン-インターマウンテン-キャンサーケアプログラム (Huntsman-Intermountain Cancer Care Program) のAYAナビゲーターとして働いています。ユタ州では毎年1000人以上のAYA世代(15-39歳)が、がんの告知を受けています。AYAナビゲーションプログラムは、2016年、患者、サバイバー、患者家族、医療関係者へのアンケートの結果、ナビゲーションサービスの要望が高く、作られました。

私は、2018年3月末から、このプログラム作成に関わっています。現在、AYAナビゲーターは二人で、私は看護学、そしてもう一人は公衆衛生学を専攻し、AYA世代の患者、サバイバー、そして患者家族のお世話をさせていただいています。プログラムの内容は、サポートグループ、地域の助成制度紹介、学校の休学手続き援助、職場での問題援助、保険との交渉、治療開始前の妊娠性温存治療、サバイバーの不妊治療援助、サバイバーシップケア、緩和医療ナビゲーションなどです。

治療開始前の妊娠性温存治療は、私のメインの仕事です。私がAYAナビゲーターになったばかりの頃は、原疾患である腫瘍の主治医を含む腫瘍医療チームは、生殖医療や治療費に関して殆ど理解していませんでした。生殖医療クリニックでは、がん患者は、まず、医師と面談そして診断を受け、看護師からの注射の仕方などの説明を受け、最後に、ファイナンスカウンセラーと話すという順番になっており、最後になって、妊娠性温存治療は保険が効かないこと、治療費の半額または全額を前払いしないと治療が始まられないことなどを知り、ショックを受けて帰っていく患者がほとんどでした。

アメリカには、LIVESTRONGという非営利活動法人が存在し、アメリカ全土の多くの生殖医療チームや製薬会社と提供を組み、AYA世代のがん患者の妊娠性温存治療の支援をしています。実際には、がん患者が申込書をオンラインで申請し、腫瘍医療チームががんの診断書と治療プランの提出、生殖医療チームが妊娠性温存治療プランを提出すると、無料で治療に必要な薬のセットが、患者の自宅へ送られることになっています。また、提供を組んだ生殖医療クリニックは、25%またはそれ以上の治療費割引することになっています。この支援は、アメリカ国民また移民ビザを持っている患者に限られており、年間収入規定があります(女性の治療でしたら夫婦年収 \$170,000以下、未婚者年収 \$130,000以下)。更に、患者の多くはこの支援プログラムを生殖医療クリニックで知るために、腫瘍医療チームへの連携が不十分であるために、妊娠性温存治療が遅れることがあったり、外国人で移民ビザを持っていない患者や高額所得者がこの支援プログラムを使えないという問題点が存在しています。

私は、この仕事についてから、まず、ユタ州にある生殖医療クリニックを訪問して、LIVESTRONGとの契約内容と割引費用額を調べました。また、腫瘍医療チームを訪問して、地元の生殖医療クリニックとLIVESTRONGとの契約内容と割引費用額の紹介をしました。そして、私の仕事は、腫瘍医が、がんの治療が生殖機能障害をもたらす可能性があることを話した後、患者のフォローをし、妊娠性温存治療の説明、費用、LIVESTRONGオンライン申請の説明と援助、腫瘍医療チームのLIVESTRONGオンライン申請の援助、生殖医療クリニックの予約の手続きをすることです。実際にナビゲーションの成果としては、患者

が、生殖医療クリニックを訪問する前に、基本的な知識を持つので、生殖医療クリニックに行く患者は、本当に妊孕性温存治療を受けたい方だけになり、妊孕性温存治療クリニック訪問がスムーズになりました。また、患者と腫瘍医療チームのLIVESTRONGオンライン申請は生殖医療クリニックを訪問前に済ませているため、生殖医療クリニックでの診断の翌日または翌々日には、必要な薬が無料で患者の自宅に届き、妊孕性温存治療がすぐに開始できるようになりました。

AYA世代がん患者で、費用の問題、また緊急治療の必要性で妊孕性温存治療が出来なかつた方たちには、治療終了後にお会いして、治療完了の1-2年後に、生殖医療クリニックの訪問を勧めています。その時に、血液検査や超音波で、卵巣機能を調べ、必要であれば、不妊治療ができる話をしています。最近、二人の女性のがんのサバイバーが、生殖医療クリニックで検診をうけ、一人は未婚なので、妊孕性温存治療を受け、卵子を保存しました。また、もう一人は既婚者で、今、自然妊娠を試しています。

私は更に、がん患者、患者家族、サバイバーの方たちへ、より良いナビゲーター制度を確立するために、Northwestern University online course “Introduction to Reproduction”、Moffitt Cancer Center “Enriching Communication Skills for Health Professionals in Oncofertility (ECHO) Program”，American Society for Clinical Oncology (ASCO) eLearning “Fertility Preservation” courses, American Society for Reproductive Medicine “Principles of Fertility Preservation for Reproductive Health Providers Certificate Course”を勉強しました。また、ユタ大学病院の生殖医療クリニックでは、数日、医師や看護師のシャドーをさせていただきました。Cincinnati Children’s Hospital, Olivia Friasさんや、the Oncofertility Consortium, Kristin Smithさんの存在も学び、電話で何度かお話しや質問をさせていただきました。

ハンツマン-インターマウンテン-キャンサーケアプログラムのAYAナビゲーションは、まだまだ、始まったばかりですが、ユタの医療関係者や政治家の方々の援助を受け、保険が妊孕性温存治療をカバーするよう、保険会社や地域関係者の方々とのミーティングを重ねて働いています。また、Facebook (closed group), Instagram (public), Twitter (public)を使ってAYA世代のがん患者、患者家族、サバイバーの皆さんに役立つ情報を提供しています。更に、それぞれの病院のInformatics teamsと一緒に、腫瘍医療チームのための妊孕性に関する会話のコンピューターラートを作成中です。

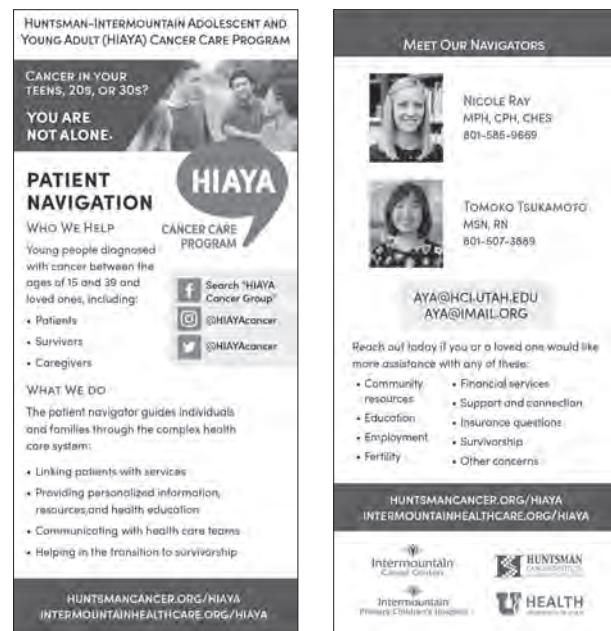


図 HIAYA Program-rack card-2019

ユタの小児病院、Primary Children’s Hospitalでは、小児がん患者のための生殖医療クリニックが近い将来できる予定です。1日も早く、すべてのがん患者が、医療費を心配せず、妊孕性温存治療ができ、希望を持って、がんと戦えることができる日が来ることを願っています。

看護学歴

2008年 Weber State University Registered Nurse Diploma
2009年 Weber State University Associate of Science in Nursing
2012年 Weber State University Bachelor of Science in Nursing
2015年 Weber State University Master of Science in Nursing Education

看護職歴

2009-2013年
Intermountain Primary Children's Hospital Immunocompromised Service (ICS)(現在はCancer/Transplant Unitと名前が変わりました。)
2013-2016年
Intermountain Primary Children's Hospital Case Management
2015-2016年
Brigham Young University College of Nursing adjunct faculty
2016-2017年
Davis Technical College Nursing Instructor
2017-2018年
Intermountain Primary Children's Hospital Connector Program
2018年-現在
Huntsman-Intermountain Cancer Care Program Adolescent and Young Adult Patient Navigation

自己紹介

趣味：生田流宮城社琴(皆伝)、野菜作り、ハイキング

日本では、福島の桜の聖母短期大学英語科を卒業し、ラジオ福島で少し働きました。結婚してからは、20年ほど専業主婦で、子供の学校やコミュニティーでボランティアをしていました。子供たちや主人の勧めで、40代にはいってから大学に戻り看護学を勉強しました。ユタ州には2003年から住んでいますが、その前には、ミシガン、ケンタッキー、ワシントン、カリフォルニア州にも家族で住みました。

—総説—

がんサバイバーと周産期リスク

The relationship between cancer survivors and perinatal risks

安岡 稔晃、杉山 隆

Toshiaki Yasuoka, Takashi Sugiyama

愛媛大学医学部附属病院 産科婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University Hospital

抄録：わが国におけるがんサバイバー女性の妊娠・出産は、昨今のがん治療成績の向上や、がんの妊娠性温存療法および生殖補助医療技術(assisted reproductive technology: ART)の進歩に伴い増加してきている。小児・思春期・若年成人(childhood, adolescent and young adult: CAYA)世代のがんサバイバーの晚期障害という視点より、がん治療が妊娠合併症リスクに及ぼす影響や、それらの発生要因に関する海外のコホート研究において検討されている。小児がんの晚期障害について検討された大規模コホート研究として、北米のThe Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)と英国のBritish Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS)がある。それらによると腹部への放射線照射が周産期転帰と関連し、特に初経発来前の子宮への放射線照射の影響が大きいことが示されている。さらに腹部への放射線照射が妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病、妊娠中の貧血と関連することが示されている。また、がんサバイバーでは、帝王切開率が高いことも多く報告されている。がん・生殖医療の発展に伴い、がんサバイバー女性が妊娠した際には、既往がん治療の内容によって、妊娠をきっかけとした臓器機能の悪化をきたす場合もあり、周産期管理には注意を要する。また、ARTによってがんサバイバーが妊娠する可能性も広がると思われるが、ARTにより妊娠合併症が増加することも知られており、周産期管理にはがん治療とARTのそれぞれの要因を考慮する必要があるだろう。わが国においても、がんに対する治療内容も一様ではなく大規模なデータで解析することは困難を極めるが、がんサバイバーの周産期リスクについて解析を行う必要があろう。

キーワード：がん生殖、がんサバイバー、周産期リスク

はじめに

わが国におけるがんサバイバー女性の妊娠・出産は、昨今のがん治療成績の向上や、がんの妊娠性温存療法および生殖補助医療技術(assisted reproductive technology: ART)の進歩に伴い増加してきている。一方、がんに対する薬物療法や放射線治療が施行され、その後に妊娠に至ったがんサバイバーの妊娠合併症のリスクや、それらの発生要因に関する海外のコホート研究により少しずつ明らかになってきているが、未解明の部分が多い。

また、小児・思春期・若年成人(childhood, adolescent and young adult: CAYA)世代のがんサバイバーの晚期障害という視点より、がん治療が生殖機能や臓器機能に及ぼす影響も海外のコホート研究において検討されている。がんサバイバー女性が妊娠した際には、既往がん治療の内容によって、妊娠をきっかけとした臓器機能の悪化をきたす場合もあり、周産期管理には注意を要する。また、がん・生殖医療の発展に伴い、ARTによってがんサバイバーが妊娠する可能性も広がると思われるが、ARTにより

妊娠合併症が増加することも知られている。

がんサバイバーの周産期管理に資する目的でがん治療が妊娠予後に及ぼす影響について、主に海外のコホート研究の結果に基づき現在までに明らかになっている周産期リスクを概説する。

1. CCSSとBCCSSについて

小児がんの晚期障害について検討された大規模コホート研究として、北米のThe Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)と英国のBritish Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS)があげられる。これらは小児がんのフォローアップ研究であるが、妊娠合併症についても重要な研究成果が報告されている。

CCSSの対象は、①1970年～1986年に悪性腫瘍と診断され、②診断時21歳未満、③診断後5年以上生存していた症例で、④フォローアップ開始時にアメリカ合衆国かカナダに在住し、⑤25施設の小児がん専門病院で治療された症例である。調査の方法は、対象者に対するアンケートを用い、年齢の近い同胞を対照としている。CCSSでは、

受付日：2019年10月23日／受理日：2019年10月31日

著者連絡先：安岡 稔晃

愛媛大学医学部附属病院 産科婦人科：〒791-0295 愛媛県東温市志津川454

電話：089-960-5379 E-mail：tyasuoka@m.ehime-u.ac.jp

腹部への放射線照射すなわち子宮への放射線量と関連して流産率、早産率、低出生体重率、死産・新生児死亡率が有意に高くなることを報告している¹⁾。特に、初経発来前の子宮への放射線照射の影響が大きいことが示されている。

BCCSSの対象は、①英国で1940-1991年に診断され、②小児がん診断時0-14歳で、③5年以上生存例である。がん登録データと病院エピソード統計(hospital episode statistics: HES)と連携(1997-2012年の妊娠)し、調査を行っている。本研究では、腹部への放射線照射が周産期転帰と関連するのみならず、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病、妊娠中の貧血と関連することを報告している²⁾。また放射線照射が施行されていないがんサバイバーにおいても、帝王切開率が高いことが報告されている。BCCSSにおける原疾患別の妊娠率は表1に示す通りであるが、特に白血病サバイバーの妊娠が31.9%と多い。

以下にがんサバイバーに対するがん治療が妊娠予後にどのような影響を及ぼすかにつき、妊娠合併症別に概説する。

2. 流早産・低出生体重児・新生児死亡

原疾患に対し腹部放射線療法が施行された小児がんサバイバーでは、早産および低出生体重児のリスクが増加することが多く報告されている^{3~9)}。

Green DMら⁴⁾は、Wilms腫瘍サバイバーで腹部・骨盤照射により低出生体重リスクが増加することを報告し

ている。また低出生体重児と早産の頻度は、腹部線量の増加とともに上昇し、25 Gy以上の照射を受けた女性サバイバーより出生した児の低出生体重児の頻度はサバイバーの同胞と比較して高かった(相対リスク[relative risk: RR]: 2.05)。さらにWilms腫瘍サバイバーの長期フォローアップ研究の続報においても、全腹部照射を施行された場合は33%の女性で早産に至っている⁵⁾。

CCSS登録者の調査では、Signorello LBら¹⁾は、女性サバイバーの子供は同胞の子供より早産になる可能性が高いこと(21.1%対12.6%；オッズ比[odds ratio: OR]: 1.9、95%信頼区間[confidence interval: CI]: 1.4~2.4; p <.001)を報告している。さらに放射線療法を受けていないサバイバーの子供と比較して、子宮への高線量放射線治療(>500 cGy)で治療されたサバイバーの子供は、早産(50.0%対19.6%；OR: 3.5、95% CI: 1.5~8.0; p = .003)、低出生体重(36.2%対7.6%；OR: 6.8、95% CI: 2.1~22.2; p = .001)、およびsmall-for-gestational-age(SGA)(18.2%対7.8%；OR: 4.0、95% CI: 1.6~9.8; p = .003)のリスクが有意に高くなることを報告した。子宮へ照射された放射線線量が低い場合でも、早産では50 cGy、低出生体重では250 cGy、SGAでは500 cGyを超えるとリスクが上昇することは明らかであった(表3)。

表1 BCCSSにおける原疾患別の妊娠率(文献2より改変)

小児がんの種類	妊娠した症例 (n=1712) 総数(%)		全妊娠 (n=2783) 総数(%)	
白血病	546 (31.9)		915 (32.9)	
ホジキンリンパ腫	93 (5.4)		153 (5.5)	
非ホジキンリンパ腫	69 (4.0)		111 (4.0)	
中枢神経系腫瘍	218 (12.7)		336 (12.1)	
神経芽細胞腫	85 (5.0)		135 (4.9)	
非遺伝性網膜芽細胞腫	89 (5.2)		143 (5.1)	
遺伝性網膜芽細胞腫	35 (2.0)		58 (2.1)	
Wilms腫瘍	199 (11.6)		322 (11.6)	
骨腫瘍	92 (5.4)		145 (5.2)	
軟部腫瘍	112 (6.5)		185 (6.6)	
その他	174 (10.2)		280 (10.1)	

表2 Wilms腫瘍サバイバー女性の放射線療法と早産・低出生体重の関連(文献5より改変)

線量(Gy)	出生数	早産(20-36週)		低出生体重(<2,500g)	
		数	割合(%)	数	割合(%)
RTなし	187	19	10.2	17	9.1
0.01-15.00	49	3	6.1	4	8.2
15.01-25.00	111	23	20.7	14	12.6
25.01-35.00	84	19	22.6	18	21.4
>35	50	11	22	8	16
全腹部	18	6	33.3	6	33.3

表3 がんサバイバー女性の放射線療法と早産・低出生体重・SGAの関連(文献1より改変)

子宮への線量(cGy)	早産(%)	OR(95%CI)	p	低出生体重(%)	OR(95%CI)	p	SGA(%)	OR(95%CI)	p
RTなし	19.6	1.0(reference)		7.6	1.0(reference)		7.8	1.0(reference)	
0-10	17.3	0.9(0.6-1.4)	0.72	6.5	1.5(0.7-3.4)	0.35	8.7	1.1(0.6-2.1)	0.66
10-50	19.9	1.2(0.7-2.0)	0.53	7.1	1.2(0.5-3.2)	0.66	8.2	1.3(0.6-2.8)	0.46
50-250	26.1	1.8(1.1-3.0)	0.03	8.7	1.2(0.5-3.2)	0.66	7.3	1.0(0.4-2.2)	0.92
250-500	39.6	2.3(1.0-5.1)	0.04	25.5	4.3(1.4-12.8)	0.01	5.7	1.3(0.3-4.8)	0.7
>500	50	3.5(1.5-8.0)	0.003	36.2	6.8(2.1-22.2)	0.001	18.2	4.0(1.6-9.8)	0.003

表4 がんサバイバー女性の初潮前と初潮後の放射線療法と早産の関連（文献1より改変）

子宮への線量 (cGy)	初潮前			初潮後		
	早産 (%)	OR (95% CI)	p	早産 (%)	OR (95% CI)	p
0-10	16.9	0.9 (0.5-1.9)	0.85	21.2	1.2 (0.6-2.4)	0.69
10-50	27.4	2.2 (1.0-4.8)	0.05	15.4	0.8 (0.3-1.7)	0.52
50-250	26.3	2.1 (1.0-4.6)	0.05	27.5	1.8 (0.8-4.3)	0.18
> 250	48.4	4.9 (1.7-13.9)	0.003	40.7	1.9 (0.7-4.9)	0.21

表5 CCSSにおける原疾患別の早産率、低出生体重率、SGA率（文献1より改変）

小児がんの種類 (n= 1264)	妊娠総数 (%)	早産率 (%)	低出生体重率 (%)	SGA率 (%)
ホジキンリンパ腫	337 (26.7)	19.2	5.9	9
白血病	291 (23.0)	18.8	9.4	9.8
骨腫瘍	207 (16.4)	20.3	9.4	10.5
軟部腫瘍	154 (12.2)	28.9	10.3	9.5
非ホジキンリンパ腫	87 (6.9)	20.9	10.1	9.7
中枢神経腫瘍	87 (6.9)	16.2	7.5	7.3
腎腫瘍	61 (4.8)	41.5	25.6	9.3
神経芽細胞腫	40 (3.2)	9.5	6.3	11.1

表6 小児がんサバイバーにおける子宮・卵巣への照射線量と死産・新生児死亡リスクとの関連（文献10より改変）

子宮への線量 (Gy)	初潮前治療		初潮後治療	
	死産・新生児死亡リスク	RR (95% CI)	死産・新生児死亡リスク	RR (95% CI)
RT なし	5/494 (1%)	Reference	13/447 (3%)	Reference
0.01-0.99	11/636 (2%)	1.3 (0.5-3.9)	7/499 (1%)	0.3 (0.1-1.0)
1.00-2.49	3/69 (4%)	4.7 (1.2-19.0)	2/70 (3%)	1.2 (0.2-6.4)
> 2.50	11/82 (13%)	12.3 (4.2-36.0)	1/85 (1%)	0.2 (0.0-1.4)

また、早産率は初經発来前の子宮への放射線照射の影響が大きいことがうかがえる（表4）。原疾患別の早産率、低出生体重率、SGA率は表5に示すが、腎腫瘍において早産率、低出生体重率が高かった。その理由は腹部への放射線照射の影響が大きいことが考えられる。

さらに同研究では、卵巣や下垂体の放射線照射歴と早産率、低出生体重率、およびSGA率に有意差はなく、化学療法による治療歴と早産率、低出生体重率、およびSGA率の間に有意差はないことも報告している。

Reulen RCら²⁾によりBCCSSに登録された小児がんサバイバーの女性1712例、2783妊娠(単胎)を対象にした調査においても、腹部照射を施行された女性のサバイバーは、早産(28.7%対10.5% OR: 3.2、95% CI: 2.1～4.7)と低出生体重児(22.3%対7.6% OR: 1.9、95% CI: 1.1～3.2)のリスクが有意に上昇すると報告している。流産のORの増加は、腹部放射線照射に関連していた(OR: 1.4、95% CI: 1.0～1.9)。また放射線治療を受けた女性の死産のORは有意差を認めなかった。

Signorello LBらはCCSS登録者の流産(妊娠20週未満)、死産(妊娠20週以降)、新生児死亡(出生直後ある

いは生後28日以内の死亡)を調査した¹⁰⁾。その結果、アルキル化剤による治療を受けた女性は2% (26／1195)であったが、死産や新生児死亡のリスクは上昇しなかった。初潮前に子宮・卵巣照射を施行された場合の死産・新生児死亡のリスクは1.00～2.49 Gyと低線量でも3／69人(4%) (RR: 4.7、95% CI: 1.2～19.0)と有意に増加し、2.50～9.99 Gyでは4／49人(8%) (RR: 5.8、95% CI: 1.2～28.2)、10 Gy以上では5／23人(22%) (RR: 19.0、95% CI: 5.6～65.2)であった。初潮後の骨盤照射による死産・新生児死亡リスクは、線量が多くなっても相対リスクは高くなく、妊娠に至れば死産・新生児死亡リスクに特別の影響はない報告されている（表6）。

CCSS、BCCSSを含む各国より報告された22論文のシステムティックレビュー・メタアナリシス¹¹⁾では、がんサバイバー女性は早産(RR: 1.56; 95% CI: 1.37～1.77)および低出生体重(RR: 1.47、95% CI: 1.24～1.73)のリスクが高いとしている。SGAリスクは高くなかった。(RR: 0.99、95% CI 0.81～1.22)。また特に放射線療法の妊娠予後に及ぼす影響に関するメタアナリシスによると、早産リスクの増加(RR: 2.27; 95% CI: 1.34～3.82)および低出生体重

リスクの増加(RR: 1.38 ~ 2.31)が示された。早産リスクは、特に高線量の子宮放射線照射後においてのみ増加した。

これら妊娠合併症に関与するメカニズムは不明であるが、腹部照射により子宮容積が減少し、ホルモン補充療法を行っても子宮内膜の十分な発育が得られず、子宮血流が減少することによることを示唆する報告がある^{12) 13)}。

3. 異常分娩・帝王切開

がんサバイバーでは、帝王切開の頻度が高いことが多く報告されている。これは前述のような放射線治療を施行されたがんサバイバーにおける早産や低出生体重のリスクの上昇を反映することが予想される。分娩に伴う合併症や器械分娩に関しては研究によって様々で、陣痛促進剤の使用や器械分娩、分娩外傷のリスクが高いとする報告もある¹⁴⁾。

Reulen RC ら²⁾は、BCCSS登録の小児がんサバイバーを対象にした調査において、放射線療法なしで治療された小児がんサバイバーは、選択的帝王切開の頻度が高い(RR: 1.39、95% CI: 1.16 ~ 1.70)ことを除いて、妊娠および分娩合併症のリスクは一般集団と同等であったと報告している。特に骨腫瘍のサバイバー(RR: 1.52、95% CI: 1.05 ~ 2.20)および腹部放射線療法で治療されたサバイバー(RR: 1.46、95% CI: 1.07 ~ 1.99)は選択的帝王切開が多かった。

CCSS、BCCSSを含む各国より報告された22論文のシステムティックレビュー・メタアナリシス¹¹⁾では、がんサバイバーは一般集団と比べ選択的帝王切開(RR: 1.38、95% CI: 1.13 ~ 1.70)および緊急帝王切開(RR: 1.22、95% CI: 1.15 ~ 1.30)、および器械分娩(RR: 1.10、95% CI: 1.02 ~ 1.18)の頻度が高く、分娩後出血のリスクが高い(RR: 1.18、95% CI: 1.02 ~ 1.36)と解析している。

4. 母体合併症

Reulen RC ら²⁾は、BCCSS登録の小児がんサバイバーを対象にした調査において、腹部放射線療法で治療されたWilms腫瘍サバイバーは、妊娠高血圧症候群のリスクが3倍であった(RR: 3.29、95% CI: 2.29 ~ 4.71)こと、さらに腹部放射線療法で治療されたがんサバイバーは放射線療法を施行することなく治療されたがんサバイバーと比較し、妊娠糖尿病(RR: 3.35、95% CI: 1.41 ~ 7.93)と貧血(RR: 2.10、95% CI: 1.27 ~ 3.46)のリスクが高いと報告している。しかし、これらのリスクが上昇するメカニズムは不明である。この研究では、高血圧は腹部放射線療法で治療されたWilms腫瘍サバイバーの妊娠全体の23.7%に合併したが、これはGreen DMらの既報⁵⁾と一致した結果であった。妊娠に合併する高血圧のリスクは、腎摘出術に関連している可能性は考えられるが、Wilms腫瘍サバイバーの大多数は腎摘除術を受けているにも関わらず、腹部放射線治療を受けていないWilms腫瘍サバイバーの妊

娠高血圧症候群の発症率は一般集団と統計的に有意な差ではなく、腎摘出術の影響では説明できないと述べている。妊娠糖尿病に関してもメカニズムは不明であるが、腹部放射線で治療された小児がんサバイバーが糖尿病を発症するリスクがあることは多く報告されている^{15) ~ 18)}。しかしそれは特に妊娠中に限ったことではない。Reulen RC らは、臍臓に対する放射線照射が糖尿病発症に関連している可能性があり、おそらく炎症と線維化を引き起こし、臍島細胞からのインスリン分泌を低下させる可能性があると述べている²⁾。

また、アントラサイクリンによる心毒性はよく知られているが、妊娠後の容量負荷により周産期心筋症のリスクが上昇することを示唆する研究がある。Chait-Rubinek Lら¹⁹⁾は、CAYA世代がんサバイバーの周産期心筋症のリスク増加を報告している。小規模ではあるがこの後ろ向きコホート研究では、64人の女性のうち5人(7.8%)が分娩前後の心臓イベントを起こし、周産期心筋症のリスクが推定55倍(95% CI: 6.6-192.0)増加し、一般集団で報告されている3,000人に1人のバックグラウンドリスク^{20) 21)}よりも明らかに高かった。ただし5人のうち2人は無症候性心機能障害であり、同研究において無症候性心機能障害は妊娠中または出産後5か月以内に異常な心機能(左室内径短縮率<28%、左室駆出率<50%)を伴うものとしている。さらにそのリスク因子の分析では、がん診断時の年齢が若く、アントラサイクリンの投与量が多いことを挙げている。Thompson KAら²²⁾も、妊娠は、研究集団全体における心毒性のリスクの2.35倍の増加(95% CI: 1.02-5.41、p = 0.045)と関連し、これはアントラサイクリンの用量を調整した後に有意に増加した(OR: 2.80、95% CI: 1.14-6.86、p = 0.025)と報告している。ただし、化学療法による治療歴を有するCAYA世代がんサバイバーの周産期心筋症のリスクに関するデータは依然限られている。周産期心筋症のリスクの上昇は見られないとする報告もある^{23) ~ 25)}が、それらは累積投与量が少ないと²⁴⁾や、27%は心毒性のある化学療法による治療歴を有していないこと²⁵⁾、また心エコー検査が実施されておらず、心イベントの発生の検出率が低い可能性があるとThompson KAらは示している²²⁾。周産期心筋症の発症は極めて稀であるが、心臓毒性のある化学療法で治療された既往のあるCAYA世代がんサバイバーにおける、潜在的に深刻な母体合併症である。アントラサイクリン治療歴のあるがんサバイバーの妊娠中の心エコーによるフォローアップは重要であろう。

おわりに

腹部放射線療法を施行された小児がんサバイバーは早産および低出生体重児のリスクが増加することは多くの研究により報告されており、確かにようである。妊娠高血圧

症候群や妊娠糖尿病のリスクに関するものメカニズムは未解決であり興味深い。また化学療法に伴う臓器機能、内分泌学的な影響に関する報告があり妊娠の転機についての研究は増加しているが、周産期リスクについては依然不明な点が多い。

がん・生殖医療の発展に伴い、ARTによってがんサバイバーが妊娠した際には、ARTに特有の周産期リスクに加え本稿で述べたような周産期リスクを有するため、ハイリスク妊娠として扱う必要がある。

わが国においても、がんに対する治療内容も一様ではなく大規模なデータで解析することは困難を極めるが、がんサバイバーの周産期リスクについて解析を行う必要がある。

引用文献

- 1) Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 98: 1453-61. 2006.
- 2) Reulen RC, Bright CJ, Winter DL, et al. Pregnancy and labor complications in female survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 109. 2017.
- 3) Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 11(2) : 161-166. 2000.
- 4) Green DM, Peabody EM, Nan B, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 20(10) : 2506-2513. 2002.
- 5) Green DM, Lange JM, Peabody EM, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 28(17): 2824-2830. 2010.
- 6) Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 187(4): 1070-1080. 2002.
- 7) Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: A linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 163(10): 879-886. 2009.
- 8) Reulen RC, Zeeegers MP, Wallace WH, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(8): 2239-2247. 2009.
- 9) Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lahteenmaki PM, et al. Preterm delivery among female survivors of childhood, adolescent and young adulthood cancer. *Int J Cancer.* 127 (7): 1669-1679. 2010.
- 10) Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al: Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 376: 624-630, 2010.
- 11) van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019 Apr; 111: 126-137.
- 12) Critchley HO1, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus -- review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* . 5(2): 61-6. 2002 May.
- 13) Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 106(12): 1265-72. 1999 Dec.
- 14) Armuand G, Skoog Svanberg A, Bladh M, et al. Adverse obstetric outcomes among female childhood and adolescent cancer survivors in Sweden: A population-based matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* doi: 10.1111/aogs.13690. 2019 Jul 22.
- 15) van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 32: 3257-3263. 2014.
- 16) Holmqvist AS, Olsen JH, Andersen KK, et al. Adult life after childhood cancer in Scandinavia: Diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. *Eur J Cancer.* 506: 1169-1175. 2014.
- 17) de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: A retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 13(10) : 1002-1010. 2012.
- 18) Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: A report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med.* 169(15): 1381-1388. 2009.
- 19) Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, et al. A Retrospective Evaluation of Risk of Peripartum Cardiac Dysfunction in Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Malignancies. *Cancers (Basel)* . 11(8) : 1046. 2019 Aug.
- 20) Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int. J. Cardiol.* 118(3) : 295-303. 2007.
- 21) Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 38(5) : 309-317. 2014.
- 22) Thompson KA, Hildebrandt MA, Ater JL. Cardiac Outcomes With Pregnancy After Cardiotoxic Therapy for Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 69(5) : 594-595. 2017 Feb 7.
- 23) Bar J, Davidi O, Goshen Y, et al. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. *Am J Obstet Gynecol* 189(3) : 853-857.
- 24) Hines MR, Mulrooney DA, Hudson MM, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy in survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 10(1) : 113-121. 2016 Feb.
- 25) van Dalen EC, van der Pal HJ, van den Bos C, et al. Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Eur J Cancer.* 42(15) : 2549-2553. 2006 Oct.

—総説—

がん治療後の内分泌環境の変化

Endocrine abnormalities after cancer treatment

岩佐 武、山本 由理、桑原 章

Takeshi Iwasa, Yuri Yamamoto, Akira Kuwahara

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 産科婦人科学分野

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Biomedical Sciences,
Tokushima University Graduate School

はじめに

近年のがん診療の進歩は目覚ましく、がん治療後の長期生存者（がんサバイバー）の数は年々増加している。これに伴い、がんサバイバーにおける晚期合併症への対応や、妊娠性温存をはじめとしたQOLの維持・向上に向けての方策が重要な課題として認識されはじめている。がん治療後には、疾患そのものや治療の影響によって様々な晚期合併症が起こり得るが、内分泌学的異常は発生頻度の高いものの一つとされている^{1,2)}。内分泌学的異常のうち、性腺機能障害による妊娠能低下については診療ガイドラインの発刊や地域ネットワークの構築により、管理体制が整備されつつある。一方、性腺以外の内分泌機能の異常については未だ注目度が低く、適切に診断されずに放置されるケースが少なからず存在する。また、特に小児がんサバイバーでは、フォローアップの過程で医療機関への受診を自己中断するケースが多く問題となっている。内分泌学的異常が適切に管理されていない症例が、後に月経異常や挙児希望を主訴として医療機関を受診する場合も多く、がん生殖にかかる医療従事者はがん治療に伴う内分泌学的異常に關して幅広い知識を持ち合わせておく必要がある。このような姿勢は、がんサバイバー個人の健康維持はもちろんのこと、妊娠合併症を予防し、将来生まれてくる子供の健康状態を保つ上で重要と考えられる。

がん治療による性腺機能障害とその対応策に比べ、他の内分泌学的異常については論じられる機会が少なく、がん生殖を担当する者の間で知識が浸透するには至っていない。そこで、本稿ではがんサバイバーにおいて発生しうる内分泌学的異常全般について、特に小児がんサバイバーに焦点をあてて概説する。また、中枢性の性腺機能低下症の原因となり得る放射線治療についても解説する。なお、がん治療が性腺機能に及ぼす直接的影響とその対応については数多くの優れた報告が存在するため、本稿においては最小限の説明にとどめる。

がん治療後の晚期合併症

近年、主に小児がんサバイバーを対象とした大規模研究によって、がん治療後の健康状態や晚期合併症の発生状況が明らかにされつつある。米国のセントジョーダン小児研究病院が主導したSt Jude Lifetime Cohort Studyによれば、小児がんサバイバーにおける慢性的な健康障害の累積発症率は50歳の時点で99.9%に達し、この多くがグレード3～5（重症～死亡）に該当するとされている³⁾。また、健康障害の内容を解析したところ、呼吸器（65.2%）、聴覚（62.1%）、内分泌・性腺機能（62.0%）、心血管系（56.4%）、および神経・認知系（48.0%）の異常が多く、これらの発症頻度は今後年齢を重ねると高まると予想されている（表1）⁴⁾。一方、もう一つの大規模研究である北米Childhood Cancer Survivor Studyによれば、小児がんサバイバーの62.3%が少なくとも一つの慢性的な健康障害を有し、このうち1/3がグレード3～5に分類されるとされている⁵⁾。本研究には小児がんを経験していない同胞が比較対象として組み込まれており、小児がんサバイバーはこれらの同胞に比べて健康障害を発症するリスクが3.3倍と高く、重症なものに限ればそのリスクは8.8倍となることが示されている⁵⁾。なお、一概には論じられないが、一般的には診断時の年齢が高いこと、および脳や胸部に対して高線量の放射線照射を受けていることが、健康障害の発生率を特に高める要因とされている³⁾。

表1 小児がん治療後における晚期合併症の発生率（文献4）

- ・呼吸器系の異常（65.2%）
- ・聴覚系の異常（62.1%）
- ・内分泌・性腺機能の異常（62.0%）
- ・心血管系の異常（56.4%）
- ・神経・認知系の異常（48.0%）

受付日：2019年10月25日／受理日：2019年10月31日

著者連絡先：岩佐 武

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 産科婦人科学分野：770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

E-mail : iwasa.takeshi@tokushima-u.ac.jp

がん治療後の内分泌学的異常

すでに述べた通り、晚期合併症に占める内分泌学的異常の割合は高く、2003年にChildren's Oncology Groupが提唱した長期フォローアップのためのガイドライン(Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers)においても、多くの項目が内分泌学的異常に関する説明にあてられている⁴⁾。

内分泌学的異常の発生状況を検討した研究では、小児がんサバイバーの50～70%が何らかの異常を有しており、具体的には性腺機能低下症(20～40%)、成長障害(20～30%)、甲状腺機能異常(10～20%)、および肥満・やせ(8～30%)の頻度が高いことが示されている(表2)⁶⁻⁹⁾。このうち、性腺機能低下症については、放射線照射やアルキル化剤の直接作用によって発生するもののかに、中枢組織に対する手術や放射線治療によって間接的に引き起こされるものが含まれる⁶⁾。また、小児がんサバイバーでは、将来的に骨密度の低下やfrailのリスクが高まることも指摘されている⁶⁾⁷⁾。内分泌学的異常の発症時期は原疾患や治療内容によって異なるが、ほとんどの異常は不可逆的で、治療後時間が経過するに従って増加する傾向にある。このような内分泌学的異常の発症リスクを高める要因として、原疾患が脳腫瘍であること、診断時の年齢が高いこと、放射線治療または造血幹細胞移植を受けていることが挙げられている⁶⁾⁸⁾⁹⁾。

先に述べたChildren's Oncology Groupが提唱するガイドラインでは、晚期合併症に対して推奨される検査と対応がリスク別に分類されており、St Jude Lifetime Cohort Studyや北米Childhood Cancer Survivor Studyなどの大規模研究においてその有用性が証明されている⁷⁾。本ガイドラインでハイリスクに分類される症例はその他の症例に比べて甲状腺機能異常、性腺機能異常、成長障害、および肥満の発症リスクが2～6倍高いことが示されており、このような症例は特に厳重に管理するよう推奨されている⁷⁾。ただし、ハイリスクに分類されない症例でも内分泌学的異常の発症リスクは高く、あくまでも全てのがんサバイバーが長期にわたってフォローアップされる体制を目指すべきである。

表2 小児がん治療後における内分泌学的異常の発生率

- ・性腺機能低下症(20～40%)
- ・成長障害(20～30%)
- ・甲状腺機能異常(10～20%)
- ・肥満、やせ(8～30%)
- ・副腎皮質機能低下(7%)

中枢組織に対する放射線治療後の内分泌学的異常

小児がんサバイバーにおける内分泌学的異常の原因の一つに、中枢組織への放射線照射が挙げられる。放射線治療の対象となる中枢組織のうち、下垂体前葉が照射の影響を最も受けやすく、治療を受けた症例のおよそ50%が後に何らかの下垂体前葉ホルモンの欠乏をきたすとされている¹⁰⁾¹¹⁾。一方、視床下部の放射線に対する感受性は下垂体前葉より低く、また、下垂体後葉については放射線に対する感受性はなく照射の影響をほとんど受けないとされている¹⁰⁾。下垂体前葉ホルモンのうち、成長ホルモン(GH)が放射線照射の影響を最も受けやすく、10Gy程度の照射でも分泌障害がおこる場合があり、30Gy以上の照射を受けた症例ではほぼ100%が欠乏状態となる¹⁰⁾。ゴナドトロピン(Gn)は成長ホルモンに次いで影響を受けやすく、40Gy以上の照射を受けた症例の20～50%が欠乏状態となる¹⁰⁾。なお、一部の報告において、放射線照射が視床下部からの成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)の分泌低下を引き起こすことが示唆されているが¹²⁾¹³⁾、Gn放出促進因子であるGnRHやキスペプチドに及ぼす影響についてはこれまで検討されていない。一方、18～24Gyの照射を受けた女児で中枢性の思春期早発症を発症したケースが報告されているが、これについては視床下部におけるGnRH分泌抑制系ニューロンの障害が原因と考えられている¹⁰⁾。副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)と甲状腺刺激ホルモン(TSH)は放射線照射に対する抵抗性が高く、40～50Gyの照射を受けても影響が出るのは3%前後にとどまる¹⁰⁾¹¹⁾。ただし、60Gy以上の高線量放射線照射を受けた場合は、これらを含めた4種の下垂体前葉ホルモン(GH, Gn, ACTH, TSH)の全てが欠乏状態となる可能性が高い。なお、40Gy以上の照射を受けた症例の一部に高プロラクチン血症が発生するが、そのほとんどは臨床症状を伴わない軽微なものとされている¹⁰⁾。

放射線照射に伴う内分泌学的異常を管理する上で最も大きな問題となるのは、フォローアップ途中でのドロップアウトとされている。放射線照射を経験した小児がんサバイバーのフォローアップ状況を検討した研究において、下垂体機能障害を有するサバイバーのうち、実際にホルモン補充が行われていたのは成長ホルモン欠乏症例で0.3%、ゴナドトロピン欠乏症例で21.5%にとどまることが判明している¹¹⁾。この理由についてさらに解析したところ、最大の要因はフォローアップ途中でのドロップアウトであり、特に小児期から成人期にかけて医療機関を変更する際に自己中断がおこりやすいとされている。

おわりに

がんサバイバーにおいて発生しうる内分泌学的異常全般について、特に小児がんサバイバーに焦点をあてて解説した。がん治療に伴う晚期障害のうち、内分泌学的異常は発症リスクの高い合併症の一つであり、原発性および中枢性の性腺機能低下症もこれに含まれる。本来であれば、これらの症例は長期にわたる管理が必要であるが、フォローアップの途中でドロップアウトする症例が数多く存在する。ドロップアウトしたがんサバイバーが、後に月経異常や挙児希望を主訴として産婦人科を受診することも多く、これらの症例を診療する際は、生殖関連以外の異常にも目を配り、必要があれば他科と連携した上で治療にあたる必要がある。

参考文献

- 1) 三善陽子: 小児がん患者の性腺機能障害と妊娠性低下. 思春期学. 34(3) : 299-302. 2016.
- 2) 三善陽子、大蔵恵一: 小児がん経験者と晚期内分泌障害. 小児内科. 42(4) : 627-631. 2010.
- 3) Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. : The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) . Lancet. 390(10112) : 2569-2582. 2017.
- 4) Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. : Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. JAMA. 309(22) : 2371-2381. 2013.
- 5) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. : Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 355(15) : 1572-1582. 2006.
- 6) Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, et al. : Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital. Endocr J. 55(6) : 1055-1063. 2008.
- 7) Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, et al. : Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 34(27) : 3240-3247. 2016.
- 8) Patterson BC, Wasilewski-Masker K, Ryerson B, et al. : Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. J Clin Endocrinol Metab. 97(3) : 810-818. 2012.
- 9) Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. : Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. Eur J Endocrinol. 168(3) : 465-472. 2013.
- 10) Darzy KH : Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 5(2) : 88-99. 2009.
- 11) Chema itilly W, Li Z, Huang S, et al. : Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. J Clin Oncol. 33(5) : 492-500. 2015.
- 12) Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, et al. : Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors. Horm Res. 54(2) : 53-59. 2000.
- 13) Achermann JC, Brook CG, Hindmarsh PC : The GH response to low-dose bolus growth hormone-releasing hormone (GHRH(1-29) NH₂) is attenuated in patients with longstanding post-irradiation GH insufficiency. Eur J Endocrinol. 142(4) : 359-364. 2000.

—総説—

抗がん剤治療による卵巣ダメージは軽減できるか？ ～薬物療法を用いた卵巣保護の可能性～

Can chemotherapy-induced ovarian damage be reduced?
Possibility of ovarian protection with drug therapy.

折坂 誠、津吉 秀昭、白藤 文、玉村 千代、宮崎 有美子、
品川 明子、吉田 好雄

Makoto Orisaka, Hideaki Tsuyoshi, Aya Shirafuji, Chiyo Tamamura, Yumiko Miyazaki,
Akiko Shinagawa, Yoshio Yoshida

福井大学産科婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Fukui

1. はじめに

日本では、10～39歳の小児・思春期・若年がん患者が、毎年2万人以上新規に発症している¹⁾。一方で、がん治療の向上に伴い、これらのがん患者の10年相対生存率は7割に達しており¹⁾、がんを克服したいわゆる cancer survivors (がんサバイバー) の長期的な生活の質 (QOL) が重要な課題となっている。すべてのがん患者がベストな妊娠性温存治療(Fertoprotective therapy) を受けられるとは限らないが、我々医療者が患者の病状や治療アクセスといった個々の条件下で、最善解を模索しようとする姿勢は重要である。

2. 女性がん患者の妊娠性温存治療における 薬物療法の位置づけ

様々ながん腫に用いられる抗がん剤は、女性がん患者の卵巣機能に深刻なダメージを及ぼすことが知られている²⁾。抗がん剤による卵巣毒性は、70%以上が無月経に陥る高リスク群(薬剤: シクロホスファミドやブスルファンなどのアルキル化剤)、30～70%が無月経に陥る中間リスク群(薬剤: シスプラチナなど白金製剤)、30%未満が無月経に陥る低リスク群(薬剤: アルキル化剤以外のレジメン)に分類されている²⁾。また卵巣毒性は患者のがん発症年齢にも影響され、治療年齢が高いほど早発卵巣不全に陥るリスクは高まる³⁾。現状では、ビンクリスチシン以外の抗がん剤は、程度の差こそあれ、卵巣機能に何らかのダメージを及ぼす可能性が否定できず、卵巣保護法の開発・確立が望まれている。

女性がん患者の妊娠性温存治療において、その有効性が唯一確立しているのが受精胚と(未受精)卵子の凍結保存である³⁾⁴⁾⁵⁾。卵巣組織の凍結保存は、今後の発展と普及が大いに期待される領域だが、現時点ではまだ臨床

研究の段階であり、有効性の確立にはさらなる症例の蓄積が待たれる³⁾⁴⁾⁵⁾。妊娠性温存を目的とした薬物療法について、ヒトへの使用実績があるのはGnRHアゴニスト、GnRHアンタゴニスト、タモキシフェンだが⁶⁾⁷⁾、それらの有用性に対する評価は賛否が真っ二つに分かれており⁵⁾、本邦のガイドラインは卵巣保護目的の薬物療法を推奨しない立場である³⁾⁴⁾。

3. 卵巣保護目的のGnRHアゴニスト併用療法は 是か非か

卵巣保護目的の薬物療法について、データが最も蓄積されているのは乳がん患者に対するGnRHアゴニスト併用療法である⁷⁾。妊娠性温存を目的とする薬物療法は、がん治療に干渉しないことが大前提だが、GnRHアゴニストはもともと乳がん治療薬であり要件を満たしている。海外のガイドラインでは、乳がん患者に対して抗がん剤治療とGnRHアゴニストの併用を推奨しているのはAIOM 2016, BCY2 2016の2つ、エストロゲン受容体陰性の乳がん患者に限ってGnRHアゴニスト併用を推奨しているのがSEOM 2016, St Gallen 2015, NCCN Breast Cancer 2017の3つ、そしてGnRHアゴニスト併用を否定しているのがASCO 2013, ESMO 2013, NCCN AYA Oncology 2017, ASCO 2018の4つである⁵⁾。最も影響力が強いASCOのガイドラインが、現時点でGnRHアゴニストの有用性を認定していないこともあって、本邦のガイドラインは卵巣保護目的のGnRHアゴニスト療法を推奨していない³⁾⁴⁾。

それでは、GnRHアゴニストに卵巣保護作用を期待する根拠は、一体どこにあるのか？ GnRHアゴニスト療法は、視床下部～下垂体～卵巣系を抑制し、思春期発来前のホルモン環境を再現することで、卵巣を休眠させようとす

る試みである（卵巣休眠療法）。幾つもの動物実験において、GnRHアゴニストが抗がん剤治療に伴う原始卵胞の消失を抑制することが報告されており、少なくとも動物レベルではGnRHアゴニストの卵巣保護作用が証明されている⁶⁾。一方で、原始卵胞の活性化や前胞状卵胞の発育プロセスが、FSH/LHに依存しないことから、GnRHアゴニストによる視床下部～下垂体～卵巣系の抑制が卵巣保護に寄与するメカニズムの詳細はいまだ明らかでない⁶⁾。

臨床的にも、ASCO 2018ガイドラインと前後して、乳がん患者におけるGnRHアゴニストの卵巣保護作用を肯定する、信頼性の高いメタ解析が報告されている⁸⁾。また最新のコクランレビューでは、乳がん・卵巣がん・ホジキンリンパ腫に対する12のランダム化比較試験を引用して1369名の症例を解析しており、抗がん剤治療後、1年内に月経が再開する確率はGnRHアゴニスト非併用群50.0% vs. GnRHアゴニスト併用群61.7% ($P = 0.006$)、排卵が再開する率はGnRHアゴニスト非併用群25.0% vs. GnRHアゴニスト併用群74.5% ($P = 0.001$)、妊娠率はGnRHアゴニスト非併用群6.3% vs. GnRHアゴニスト併用群9.0% ($P = 0.09$)、早発卵巣不全に陥る確率はGnRHアゴニスト非併用群25.3% vs. GnRHアゴニスト併用群10.7% ($P < 0.00001$)であったと報告している⁷⁾。このようにGnRHアゴニストの卵巣保護作用は決して否定された訳でなく、少なくとも若年乳がん患者における有用性を肯定する報告が多い。

ASCOガイドライン2018や最新のUpToDateにおける、GnRHアゴニスト併用療法の現在の位置づけは、以下の通りである⁵⁾⁹⁾。女性がん患者に対する妊娠性温存治療の第1選択は、受精胚あるいは卵子の凍結保存である。GnRHアゴニスト療法はその有用性が確立しておらず、妊娠性温存治療として推奨することはできない。しかしながら、胚・卵子の凍結保存ができなかった場合や、胚・卵子を凍結保存した後に、卵巣のダメージ軽減を期待して、GnRHアゴニストを念のため併用することは、臨床上ありうる。特に、抗がん剤治療に伴う骨髄抑制・血小板減少のため、過多月経が懸念されるケースでは、GnRHアゴニストを積極的に併用する⁵⁾⁹⁾。GnRHアゴニストの卵巣保護作用に関するエビデンスが存在するのは、現時点で乳がんのみであり、他のがん腫における有用性は明らかでない。なお、放射線療法に伴う卵巣機能喪失に対して、GnRHアゴニスト療法は無力である。

臨床現場で小児・思春期・若年のがん患者を目前にしたとき、ガイドラインで推奨されていないことを承知しつつも、過多月経の予防と卵巣ダメージの軽減を期待して、GnRHアゴニスト併用を提案するケースはありうる。その際は、GnRHアゴニスト療法の現在の位置づけや限界を正確に説明し、患者・家族の理解と同意を得ることが不可欠なことは言うまでもない。

4. 抗がん剤治療による卵巣ダメージのメカニズムと卵巣保護の新たな試み

抗がん剤が卵巣機能に深刻なダメージを及ぼす現象について、以下のメカニズムが推測されている（図1）¹⁰⁾。すなわち、抗がん剤は卵巣において、①休眠中の多数の原始卵胞に直接ダメージを与える、②PI3K/PTEN/Akt経路を介して原始卵胞の活性化を加速させる、③発育をスタートした卵胞で顆粒膜細胞アポトーシスと卵胞閉鎖を誘導する、④発育卵胞の顆粒膜細胞におけるAMH産生を抑制することで原始卵胞の活性化を一層加速させる、⑤卵巣の間質組織を傷害し供給血流を低下させる、⑥卵巣局所で酸化ストレスや炎症反応を惹起する。

従来のGnRHアゴニストに代表されるホルモン系薬剤に加え、最近は卵巣ダメージのメカニズムに基づいた新たな卵巣保護法の開発を目指して、動物モデルを用いた薬物療法の基礎研究が進行している（図1）^{6) 10)}。

具体的には、①原始卵胞への直接ダメージを抑制する可能性が期待されているのは、アポトーシス抑制作用を有する sphingosine-1-phosphate(S1P)、ceramide-1-phosphate(C1P)、チロシンキナーゼ阻害剤(ATM/ATR阻害剤、CHK2/CK1阻害剤、imatinibなど)や、LH、タモキシフェン(エストロゲン受容体阻害剤)といったホルモン系薬剤である。②原始卵胞の活性化抑制が期待される薬剤は、PI3K/PTEN/Akt経路を抑制するAS101、crocetin、mTOR阻害剤(everolimus, rapamycin)や、メラトニン、グレリンといったホルモンである。③卵胞閉鎖を抑制する可能性が期待されているのは、アポトーシスを抑制するS1P、チロシンキナーゼ阻害剤imatinibや、抗酸化剤(dexrazoxane, mensa, sildenafil citrate, resveratrol, mirtazapine)、タンパク分解酵素阻害剤bortezomib、さらにはメラトニン、グレリン、LHといったホルモン剤である。④AMHが有する原始卵胞活性化の抑制効果に期待して、AMHを直接投与する方法が試みられている。⑤卵巣血流を維持する目的でG-CSF投与も試みられている。⑥タモキシフェンには卵巣局所での炎症抑制効果も期待されている^{6) 10)}。

これらの知見はいずれも動物モデルに基づいており、女性がん患者への臨床応用にはいまだ大きなギャップが存在する。今後ヒトへの応用を目指すにあたり、がん治療に支障が生じないことを前提に、卵巣保護の候補薬剤として挙げられているのは、S1P、タモキシフェン、AS101、imatinib、G-CSFの5つである¹⁰⁾。

5. ジェノゲストが卵巣保護作用を有する可能性

前述のように、小児・思春期・若年のがん患者に対して、過多月経の予防と卵巣ダメージの軽減を期待して、GnRH

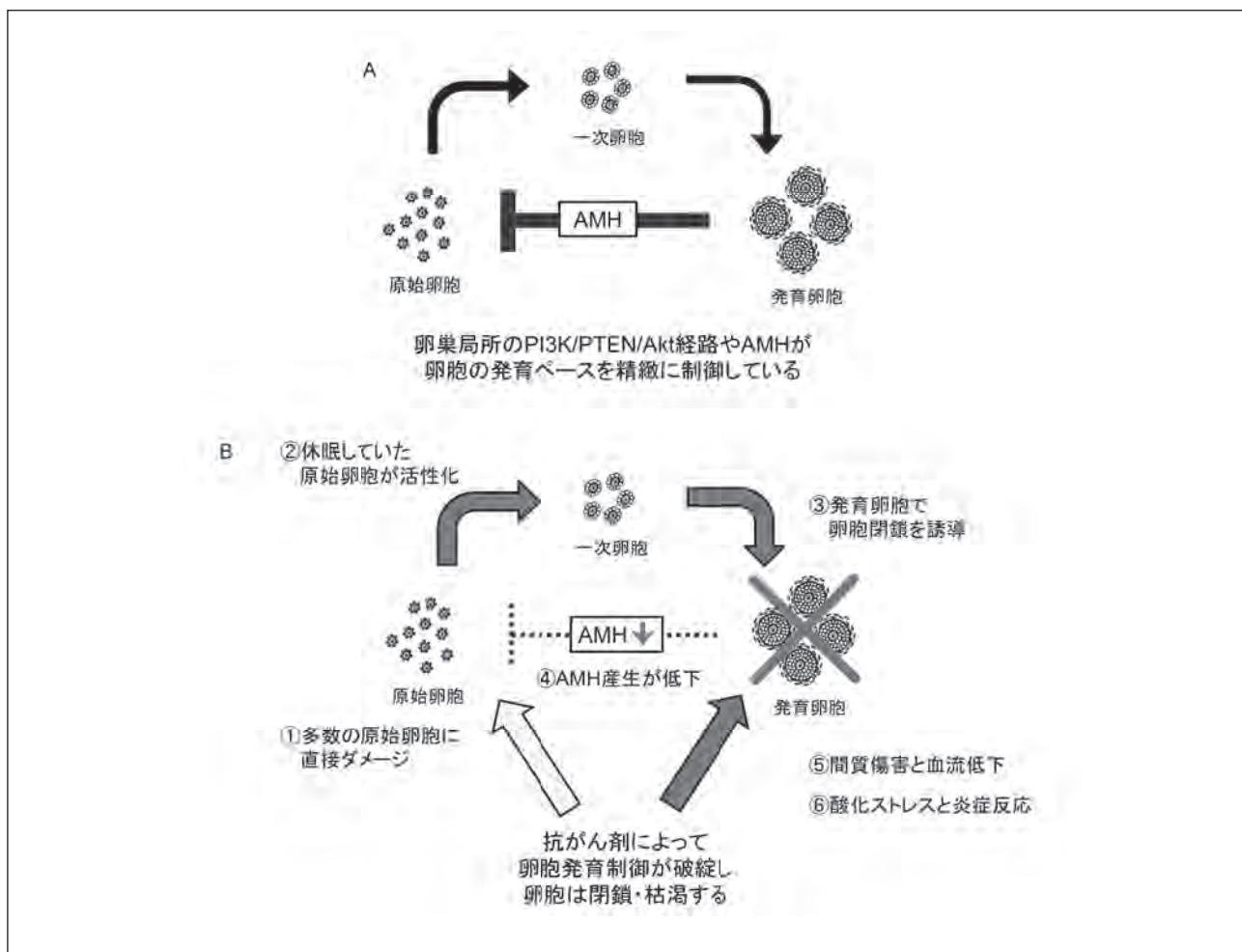


図1 抗がん剤による卵巣ダメージのメカニズム

アゴニスト併用療法を行うことがある。GnRHアゴニストの投与期間は、骨量への影響などを考慮すると、子宮筋腫・子宮内膜症の治療と同様に6か月間が上限と考える。一方で、がん治療が6か月間を超えることもしばしばあり、GnRHアゴニスト療法後の維持療法が必要になるケースも存在する。そこで我々は、子宮内膜症に対してGnRHアゴニスト療法後にジェノゲスト維持療法が汎用されていることに注目し¹¹⁾、第4世代のプロゲスチンであるジェノゲストが、抗がん剤治療に伴う妊娠性低下に及ぼす影響を、ラットモデルを用いて検討した¹²⁾。雌ラットにアルキル化剤であるシクロホスファミドを投与すると、卵巣内で原始卵胞数が著しく減少したが、ここにジェノゲストを同時投与すると原始卵胞の喪失が有意に抑制された。雌ラットはシクロホスファミド投与後に妊娠性を喪失したが、ジェノゲストを同時投与すると妊娠性は失われることなく維持された。ジェノゲストを併用した雌ラットが出産した産仔は、正常な成長・発達を示し、生殖能も雌雄ともよく保たれていた。我々のラットモデルにおいて、ジェノゲストが発揮した卵巣保護作用お

よび妊娠性温存効果は、GnRHアゴニストのそれと同等であった¹²⁾。以上の事実は、抗がん剤誘導性の卵巣ダメージに対して、ジェノゲストが卵巣保護作用を有する可能性を示唆する。これらはあくまで動物モデルの知見だが、ジェノゲストの豊富な臨床実績と確立した安全性を鑑みるに、ジェノゲスト併用療法が小児～若年がん患者に対する卵巣保護法として現実的な選択肢であることを期待させる。

6. おわりに

繰り返すが、女性がん患者の妊娠性温存治療において、その有効性が確立しているのは胚と卵子の凍結保存のみである。しかしながら、もし胚や卵子、卵巣組織を凍結保存できたとしても、抗がん剤治療に伴う卵巣機能低下や早発卵巣不全を防ぐことはできない。がんサバイバーの長期的なQOLを考えたときに、基礎研究の積み重ねを通じて、薬物療法による卵巣保護法を開発・確立することは、社会的意義が高いと考える。

参考文献

- 1) 小児・AYA世代のがん罹患. 国立がん研究センターがん情報サービス がん登録・統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/child_aya.html.
- 2) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 31(19) : 2500-10. 2013.
- 3) 小児、思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドライン 2017年度版. 日本癌治療学会. 金原出版. 2017.
- 4) がん患者の妊娠性温存のための診療マニュアル. 生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成研究班. 金原出版. 2019.
- 5) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 36(19) : 1994-2001. 2018.
- 6) Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirrow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update.* 20(5) : 759-74. 2014.
- 7) Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD008018. 2019.
- 8) Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol.* 36 (19) : 1981-1990. 2018.
- 9) Sonmezler M, Oktay K. Overview of fertility and reproductive hormone preservation prior to gonadotoxic therapy or surgery. *UpToDate.* 2019. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-fertility-and-reproductive-hormone-preservation-prior-to-gonadotoxic-therapy-or-surgery>.
- 10) Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update.* Epub ahead of print. 2019.
- 11) Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 157(2) : 212-6. 2011.
- 12) Tsuyoshi H, Orisaka M, Fukuda S, Hattori K, Tsang BK, Yoshida Y. Protective effect of dienogest on chemotherapy-induced reduced fertility in female rats. *Steroids.* 93: 1-7. 2015.

—原著論文—

東邦大学医療センター大森病院における 10年間の精子凍結から見た現状とこれからの課題

Current status and future tasks of semen cryopreservation for 10 years
at Toho university Omori hospital

堀 俊介、小林 秀行、永尾 光一

Shunsuke Hori, Hideyuki Kobayashi, Koichi Nagao

東邦大学医療センター大森病院 泌尿器科

Department of Urology Toho University School of Medicine

要旨： 小児を含む若年癌患者への治療法の進歩により、長期生存する癌サバイバーが増加している。癌治療の過程で妊娠性が障害される場合があり、若年癌患者に対する妊娠性温存は、近年の癌治療において、原疾患の治療に加えて重要視されるようになりつつある。癌生殖医療は、2006年にTeresa K.により提唱された概念であり、精子凍結保存療法をはじめとした精子バンクなどを利用し、癌サバイバーの将来的な妊娠性温存を目的としている。2006年1月から2015年12月までに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において、癌治療前または治療中に精子凍結保存が行われたのは121症例であった。平均年齢は33.6歳(17~67歳)、65.3%は未婚、33.1%は既婚者であった。癌腫の内訳は、精巣腫瘍:53例(43.8%)、血液腫瘍:38例(31.4%)、消化器癌:10例(8.3%)、その他少数症例であった癌腫として、前立腺癌:8例、間葉系腫瘍:2例、口腔癌:2例、骨肉腫:2例、脳腫瘍、甲状腺腫瘍、咽頭腫瘍、肺癌、皮膚癌、陰茎癌がそれぞれ1例であった。癌腫別の精子濃度は、精巣腫瘍: $29.7 \times 10^6/\text{mL}$ 、血液腫瘍: $39.8 \times 10^6/\text{mL}$ 、消化器癌: $40.5 \times 10^6/\text{mL}$ 、その他: $61.5 \times 10^6/\text{mL}$ であった。また平均精子運動率は、精巣腫瘍:54.9%、血液腫瘍:43.0%、消化器癌:43.0%、その他:40.3%であり、精巣腫瘍患者において有意に精子濃度が有意に低かった($p<0.05$)。精子凍結保存療法を行った121例の内、12例(9.8%)の患者が、ICSIに精子を利用した(血液腫瘍:4例、精巣腫瘍:3例、消化器癌:2例、その他の癌腫:3例)。ICSIを行った12例中、5例(41.7%)において妊娠が成立した(血液腫瘍:3例、精巣腫瘍:2例)。精子凍結を行った121例の内、妊娠が成立したのは、4.1%に相当する5例のみであった。癌治療の発展とともに、患者の妊娠性温存はさらに重要性を増すことが考えられるため、精子凍結保存療法の普及および利用の推進がさらに必要と考えられる。

キーワード： 精子凍結、精子凍結保存療法、癌生殖

1. 緒 言

小児を含む若年癌患者への治療法の進歩により、長期生存する癌サバイバーが増加している。原疾患および治療の過程で妊娠性に障害を来たす可能性は高いが、癌患者にとって原疾患の治療が最優先とされ、将来の妊娠性が温存されないケースも多く、若年癌患者に対する妊娠性温存は、近年の癌治療における最注目点の一つである^{1~5)}。癌生殖医療は、2006年にTeresa K.により提唱された概念であり、癌患者における妊娠性の維持拡大を目的とした医療分野であり、小児、思春期・若年(adolescent and young adult; AYA世代)癌患者の妊娠性温存およびサバイバーシップ向上を目指している⁶⁾。

生殖可能年齢の男性が癌に罹患した際に、精子バンク

をはじめとした精子保存を行い、将来的な妊娠性を維持することを目的の一つとしている。癌治療の多様化と共に、癌患者の妊娠性の維持は近年重視されるようになってきており、少子化が進行する本邦においては、将来的に癌治療と並んでその重要性が増すと考えられる。

東邦大学医療センター大森病院ではリプロダクションセンターを開設しており、古くから男性不妊の研究、治療を行ってきた。以前に、我々のグループは当院における精子凍結保存についての実態を報告している⁷⁾。

本論文では、当院における担癌患者の精子凍結保存に関して、これまでに報告した癌腫や精子の特徴や妊娠率について報告し、精子凍結症例が少数である現状および今後の課題について検討する。

2. 方 法

対象と方法

2006年1月から2015年12月までに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において、精子凍結保存を行った121人の男性患者を対象とした。症例は悪性腫瘍の治療前もしくは治療中の男性患者であり、全例自慰行為により精液を採取した。採取した精液は、精子凍結用培養液と混注し2mLバイアルチューブに注入し、チューブ5本を1セットとした。凍結保存にかかる費用は、1セット当たり年間2万円としている。

精子凍結保存と解凍

精子は、精子凍結培養液と1:1の割合で混注し、2mLのバイアルチューブに入れ、10分間室温にて保存した後、気化窒素に15分間暴露し、その後、液体窒素にて保存を行った。凍結保存精子を使用する際の処理は、精子解凍、遠心分離を行った。精子を解凍する際には37°Cの湯煎を行い、その後保存剤除去のために精子洗浄用溶媒液内で、1,500g/分の遠心分離を10分間行った。解凍した精子は、顎微授精(Intracytoplasmic Sperm Injection; ICSI)に使用した。

3. 結 果

精子凍結保存症例

2006年から2015年までの10年間で、121名の癌患者が癌治療前もしくは治療中に精子凍結保存療法を施行した(図1)。凍結保存を行った患者の平均年齢は33.5歳(17

～67歳)、79症例(65.3%)は未婚、40症例(33.1%)は既婚、2症例が不明(1.7%)であった。

121例の癌腫の内訳は、精巣腫瘍:53例(43.8%)、血液腫瘍:38例(31.4%)、消化器癌:10例(8.3%)、その他の癌腫:20例(16.5%)であった。その他に含まれる癌腫としては、前立腺癌:8例、間葉系腫瘍:2例、口腔癌:2例、骨肉腫:2例、脳腫瘍、甲状腺腫瘍、咽頭腫瘍、肺癌、皮膚癌、陰茎癌がそれぞれ1名であった(図2)。

癌腫の特徴

癌腫別の精子濃度は、精巣腫瘍: $29.7 \times 10^6/\text{mL}$ 、血液腫瘍: $39.7 \times 10^6/\text{mL}$ 、消化器癌: $40.5 \times 10^6/\text{mL}$ 、その他: $61.5 \times 10^6/\text{mL}$ であった。また平均精子運動率は、精巣腫瘍:54.9%、血液腫瘍:43.0%、消化器癌:43.0%、その他:40.3%であった(表1)。

精子利用および妊娠、転帰

精子凍結保存療法を行った121例の内、9.9%に相当する12例の患者が、ICSIに精子を利用した。内訳としては、血液腫瘍:4例、精巣腫瘍:3例、消化器癌:2例、その他の癌腫:3例であった(図3a、b)。ICSIを施行した12例中、41.7%に相当する5例において妊娠が成立した。内訳としては、血液腫瘍:3例、精巣腫瘍:2例であった。したがって、精子凍結を行った121例の内、妊娠が成立したのは、4.1%に相当する5例のみであった(図4a、b)。妊娠成立5症例中、精子凍結時に既婚であったのは、4例であった。

また患者転帰として、死亡した症例は2017年4月現在、8例であった。死亡症例の原疾患としては、慢性骨髄性白血病2例、急性白血病2例、消化器癌2例、脳腫瘍1例、陰茎癌1例であった。

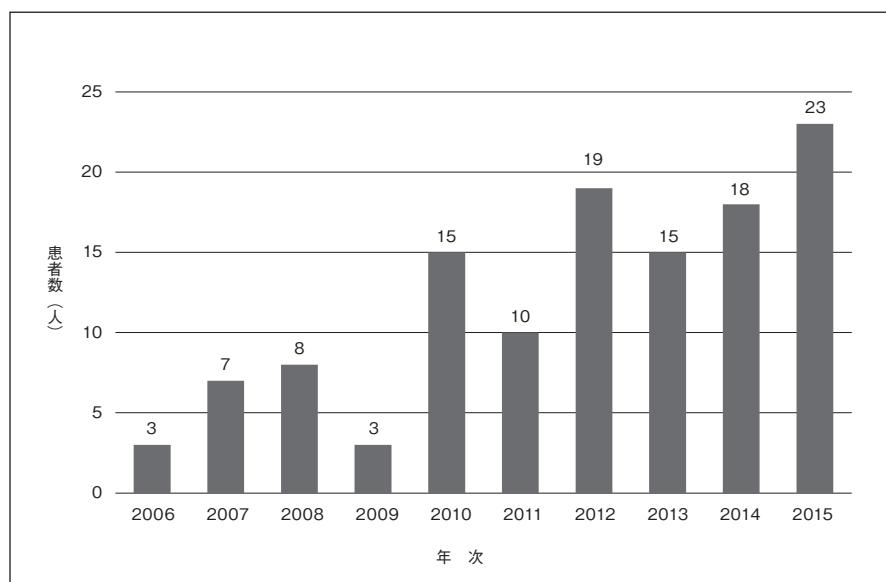


図1 当院における精子凍結保存療法の患者数

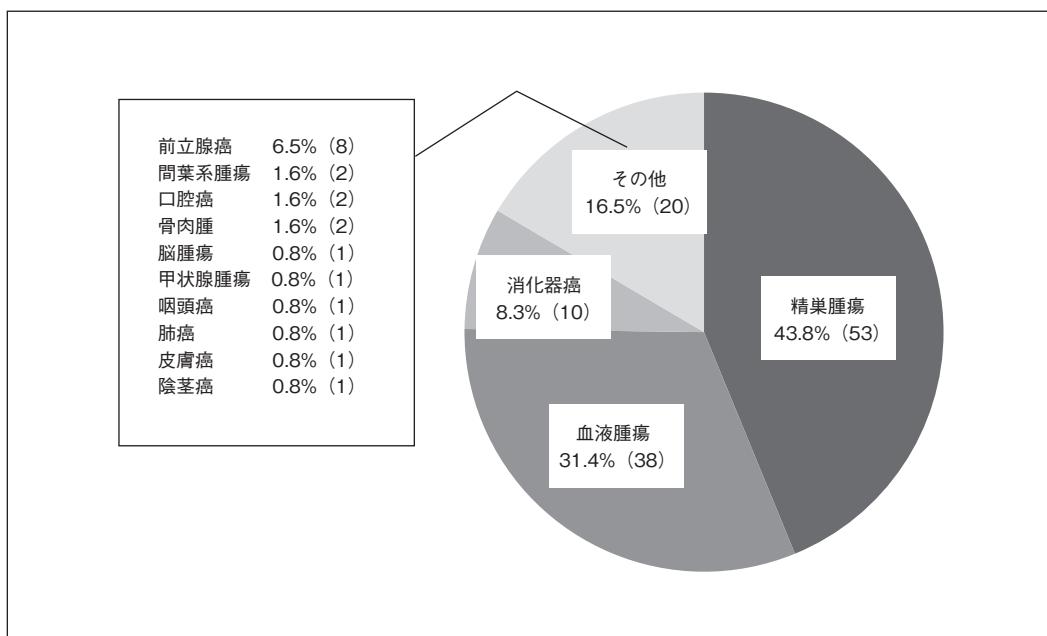


図 2 精子凍結保存療法を行った原疾患

表 1 癌腫別の平均年齢、精子濃度、精子運動率

特徴	癌腫	精巣腫瘍	血液腫瘍	消化器癌	その他
症例		53	38	10	20
年齢		31.9	30.0	41.5	42.3
精液濃度 ($\times 10^6$)		29.7	39.7	40.5	61.5
運動率 (%)		54.9	43.0	43.0	40.3

Kobayashi H, Koji T, Toshihiro T, et al. Semen cryopreservation as an oncofertility treatment in 122 Japanese men with cancer: A decade-long study. Reprod Med Biol. 2017;16: 320-324より引用、改変

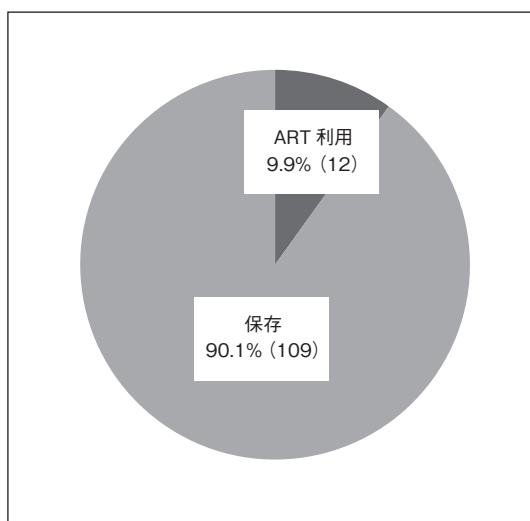


図 3a 凍結精子の使用率

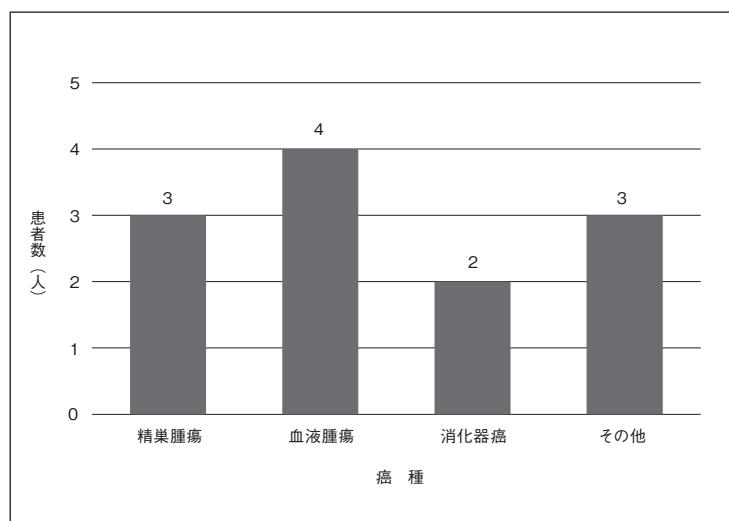


図 3b 癌腫別の凍結精子使用例

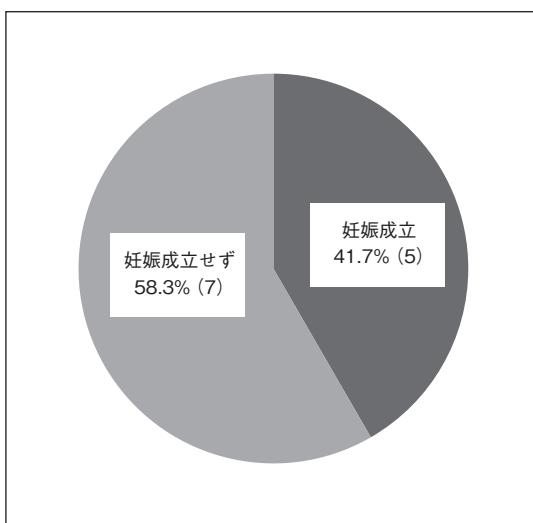


図 4a 凍結精子使用 ICSI による妊娠率

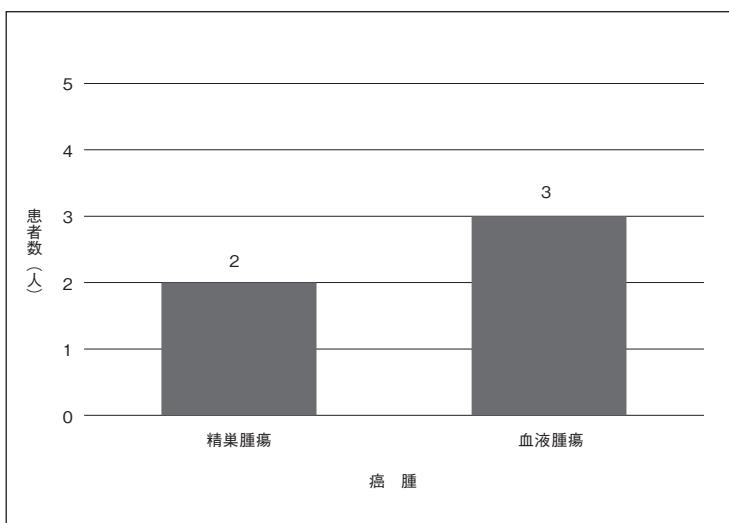


図 4b 癌腫別の凍結精子使用による妊娠症例

Kobayashi H, Koji T, Toshihiro T, et al. Semen cryopreservation as an oncofertility treatment in 122 Japanese men with cancer: A decade-long study. *Reprod Med Biol.* 2017;16: 320-324 より引用、改変

4. 考 察

近年、癌生殖医療の普及と共に、わずかではあるものの、精子凍結保存症例が増加しているが、依然としてその症例は少数である。国内全体と当院での精子凍結状況の比較を行い、精子凍結の現状と今後の課題について検討する。

Yumura らの報告⁸⁾によれば、2015年1年間に本邦の695施設で行われた精子凍結保存820症例の原疾患は、血液腫瘍(383例；46.7%)、精巣腫瘍(237例；33.3%)、骨軟部腫瘍(46例；5.6%)、脳腫瘍(20例；2.4%)、消化器癌、呼吸器癌、泌尿器科系癌を含むその他(134例；16.3%)であった。精巣腫瘍およびその他の腫瘍患者の半数以上は30～40歳代であり、血液腫瘍、脳腫瘍、骨軟部腫瘍患者の半数以上はAYA世代であった。特に、血液腫瘍および骨軟部腫瘍患者におけるAYA世代の占める割合は、他の腫瘍患者に比べて有意に多かった($p<0.05$)。

精巣腫瘍患者における精子凍結保存症例は、本邦および当院の統計いずれにおいても他の原疾患よりも多く、また化学療法施行前の精子凍結保存割合が高かった⁸⁾。これは、泌尿器科の場合、精巣腫瘍や泌尿器科系癌に対する癌治療と、生殖治療が同領域にあることや、他科に比べて癌生殖治療に関する知識が普及していることが考えられる。

本邦における精子凍結保存が普及しない理由としては、医療側の問題と患者要因の2つに大きく分けられる。

まず医療側の問題としては、3つの側面が考えられる。本邦では精子凍結に関する法律や規約が制定されておらず、日本では医師が独自の判断で精子凍結保存の管理を行わなければならない。また、Schover⁹⁾らが述べるよう

に、医師への癌治療と妊娠性温存の情報不足が、精子凍結保存が普及しない原因の一つである。癌治療医の精子凍結保存に対する知識の不十分さにより、化学療法が精子凍結保存前に施行されてしまい、妊娠性が可逆的あるいは不可逆的に障害されてしまう事例が多いことも事実である⁸⁾。加えて、医師が精子凍結保存の必要性について理解をしていたとしても、精子バンクへの登録や保存作業の煩雑さのため、患者にバンク登録の重要性や登録を十分に説明できていないことも問題である。

患者側の問題としては、癌治療後の結婚、妊娠への悪影響が考えられる。癌治療に伴う精子凍結保存を受けた121名中、精子凍結後に結婚した症例は1例のみであった。単一施設での研究であるが、数値を見る限り、癌治療後の結婚には困難が伴うと考えられる。若年者の癌治療における結婚への影響としては、精神的および金銭的な要因が考えられる。AYA世代において癌治療のために入院および手術や化学療法を行うことは、社会的教育機会の減少になりかねない。また、癌治療や妊娠能低下により、結婚や出産に精神的に前向きになれないことも考えられる。加えて、癌治療および精子凍結保存にかかる治療費により、教育費を捻出できない懸念から、出産育児を断念することも考えられる。

小児を含む若年癌患者への治療法の進歩により、若年癌患者に対する妊娠性温存は、近年の癌治療における最注目点の一つであるが、精子凍結保存療法が普及していないことは大きな問題である。リプロダクションセンターを保有し、精子凍結保存療法を行っている当院において、さらに精子凍結保存を普及させるためには、薬剤師の協力

および病院全体の協力が必要であると考える。

化学療法を行う際には必ず薬剤師が関与するため、薬剤師が癌治療医と生殖治療医の橋渡しとなれるような、癌生殖に関する教育を行うべきと考える。化学療法が妊娠性に悪影響を与えること、化学療法施行前の精子凍結保存が妊娠性温存に必要であることをはじめとした教育を薬剤師を行うことで、化学療法施行患者への、知識が普及するであろう。さらに薬剤師から癌治療医へ、精子凍結保存について提言できる環境を整備する必要がある。精子凍結保存のためには、薬剤師から患者への説明、患者の意思決定、癌治療医の精子バンク登録という3つの段階が必要となる。したがって、癌治療医が医療従事者へ提言を行いやすい環境作りも重要となる。また、泌尿器科以外の癌治療医への精子凍結保存知識の普及も必要不可欠であるため、病院において医師を対象とした癌生殖医療に関する勉強会の開催も重要であると考える。

癌治療が進歩し、若年者の癌サバイバーが増加しつつあるものの、癌生殖医療の普及はいまだ十分とは言えない。病院レベルでの取り組みから始め、生殖可能な癌患者の妊娠性温存を増やす努力が必要である。

- 2) Trost LW, Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. *Curr Treat Options Oncol.* 13: 146-160, 2012.
- 3) Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 100: 1224-1231, 2013.
- 4) Linkeviciute A, Boniolo G, Chiavari L, et al. Fertility preservation in cancer patients: the global framework. *Cancer Treat Rev.* 40: 1019-1027, 2014.
- 5) Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 556-567, 2015.
- 6) 小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドライン2017年度版. 金原出版株式会社.
- 7) Kobayashi H, Koji T, Toshihiro T, et al. Semen cryopreservation as an oncofertility treatment in 122 Japanese men with cancer: A decade-long study. *Reprod Med Biol.* 16: 320-32, 2017.
- 8) Yasushi Y, Akira T, et al. Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey. *Asian Journal of Andrology.* 20: 336-341, 2018.
- 9) Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol.* 20: 1880-1889, 2002.

引用文献

- 1) American society of Clinical Oncology recommendations of fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 24: 2917-2931, 2006;

—原著論文—

女性がん患者の妊娠性温存に関する選択についての検討

Consideration of Selection about Fertility Preservation for Women with Cancer

三宅 菜月¹⁾、斎藤 愛²⁾、安藤 智子²⁾

Natsuki Miyake¹⁾, Ai Saito²⁾, Tomoko Ando²⁾

1) 名古屋大学 産婦人科

1) Nagoya University, Department of Gynecology and Obstetrics

2) 名古屋第一赤十字病院 産婦人科

2) Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics

抄録：近年、がん治療の進歩に伴い、生存率の向上とともに若年がん患者と生殖機能・妊娠性に関する諸問題も重要視されるようになってきている。がん患者の妊娠性温存療法(fertility preservation; FP)に関する依頼は増加しているが、情報提供の後にFPを実施した症例がある一方で、実施に至らなかった症例も多数存在する。本研究では名古屋第一赤十字病院においてFPに関する情報提供を行なったのちにFPに至った例と至らなかった例とを、原疾患や年齢、婚姻状態等の患者背景、決定までの経緯などに注目して比較・検討した。2002年1月から2018年2月までの期間に、がん治療前のFPを目的に名古屋第一赤十字病院産婦人科を受診した40歳未満の女性患者を対象とした。対象者の原疾患、患者背景、FPに至った例では初診から実施までの期間やその方法、FPに至らなかった例ではその理由等の情報を抽出し、FPに関する選択に影響を与える因子について後方視的に検討した。対象は35例であった。FPが実施されたのは17例であり、うち他院からの紹介例は7例で、県外のネットワークを経由して紹介された4例を含んでいた。原疾患別にみると、血液疾患では24例中9例、乳がんでは9例中8例でFPが実施され、肺がん、小腸がんの2例では実施されなかった。FPの方法は卵巣凍結が1例、未受精卵子凍結が9例、胚凍結が7例であり、初診日からFP実施までの期間の中央値は25日(10-611)であった。一方FPに至らなかった理由は、「原疾患の治療を優先したい」が8例と最も多く、次に多いのが「感染症などの体調不良」で4例だった。がん治療前にFPの実施に至るか否かは、原疾患の種類、全身状態などの要素が影響することが考えられた。より迅速な紹介および適切な情報提供のためにも、愛知県内のネットワーク形成が必要であると考えられた。

キーワード：小児・AYA世代、未受精卵子凍結、卵巣組織凍結、抗がん剤治療、造血幹細胞移植

緒 言

小児・若年がん患者の予後は、がん治療の進歩に伴い飛躍的に向上しているが、それに伴い若年がん患者と生殖機能・妊娠性に関する諸問題も重要視されるようになってきている。2006年にはASCO(米国臨床腫瘍学会)がすべての若年がん患者に対して妊娠性温存(FP)の選択肢を示すよう提唱¹⁾し、2017年に日本癌治療学会から発表された『小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関するガイドライン』²⁾でも、予定しているがん治療が患者の性腺機能喪失や妊娠性喪失につながると予想される場合、治療開始前に可能な限り早期に患者との将来のFPに関する話し合いの場が設けられるべきであるとされ、今後FPのニーズはさらに増加すると考えられる。男性では、精子保存が技術的に容易で患者の負担が少ないのでに対し、女性の場

合は卵子や卵巣の採取が必要となり、肉体的・経済的な負担が大きく、がん治療開始の遅れといった影響も懸念される。また、全国各地の自治体で、がん治療施設と生殖医療施設間のネットワークが形成され、がん患者への迅速な情報提供と妊娠性温存療法が行われるようになってきたが、愛知県ではそのようなネットワーク形成が遅れている。名古屋第一赤十字病院産婦人科(以下当科)では2002年よりFPに関する依頼を受け、2005年より精子および胚凍結を、2015年より卵子凍結を実施してきたが、原疾患の治療スケジュールや、患者の全身状態等の理由でFPに至らない症例も多くみられた。そのため、これまでの症例を後方視的に検討し、FPの依頼から治療実施およびその後の経過を検討することで、今後情報提供のあり方や、FPの方法の改善につながると考えた。

受付日：2019年10月29日／受理日：2019年12月2日

著者連絡先：三宅 菜月

名古屋大学 産婦人科：〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

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

方 法

2002年1月から2018年2月の期間に、医学的適応によるFPを目的に当科を受診した40歳未満の女性がん患者を対象とし、原疾患、年齢や婚姻状態などの患者背景、原疾患の転帰、FPの有無、FPに至った例では初診からFP実施までの期間やその方法、妊娠転帰、FPに至らなかった症例ではその理由などを電子カルテより抽出し、FPに関する選択に影響を与える因子について後方視的に検討した。

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して実施され、個人情報保護法や関連の指針に準拠している。名古屋第一赤十字病院倫理委員会の承認を得ており、対象症例にはオプトアウトによる研究情報の公開を行った。

結 果

対象症例の患者背景とFPの有無を表1に示す。期間内に当科を受診したのは35例で、うち17例でFPが実施されていた。実施群と非実施群で年齢の中央値は同等だったものの、非実施群では若年者および高齢者が散見された。紹介患者の原疾患は血液腫瘍が24例と最も多かったもののFP実施に至ったのは9例と4割未満であった。次に多いのは乳がんで9例中8例にFPを実施していた。その他肺がんと小腸がんの患者が紹介されたが、FP実施には至らなかった。

FPの方法は胚凍結が7例、卵子凍結が9例、卵巣凍結が1例であった(表2)。当院では2015年に卵子凍結を開始しており、それ以前に卵子凍結を実施した症例は他院に依頼して施行された。FP後に妊娠に至ったのは3例で、うち2例が凍結した卵子(血液腫瘍・他院で凍結)や胚(乳がん)による妊娠、1例が自然妊娠であった。また、妊娠の希望はまだないものの4例で排卵・月経の再開を認めた。FPを実施した症例のうち、院内の他科からの紹介が10例、他院からの紹介が7例であった。7例中4例は愛知県内の医療機関から他県のネットワークを経由して紹介されていた。初診からFPまでの期間は血液腫瘍と乳がんでそれぞれ中央値17日(13-611)、26.5日(10-53)であった。初診時年齢が20歳未満の患者は6例で、すべて血液腫瘍患者であった。受診患者数が多く、FP実施例のある血液腫瘍と乳がんについて以下に述べる。

血液腫瘍患者24例のうち、15歳から27歳の9例でFPが実施されていた(表3)。20歳未満の患者では6例中3例でFPが実施されており、FPの方法は卵子凍結が2例(ともに18歳)と卵巣凍結が1例(15歳)であった。再発例2例ではFPは実施されなかった。初診時に予定されていた治療内容は造血幹細胞移植が多数を占めていた。FPが実施された群は全例で原疾患が寛解しており、9例中4例で排卵・月経の再開を認めた。一方、FPが実施されなかった群には再発例や死亡例がみられた。化学療法終了後、造血幹細胞移植前にFPを実施した例では当科初診のタイミングが化学療法開始前の場合と化学療法終了後の場合

表1 対象者の患者背景とFPの有無

	全体	FPあり	FPなし
対象者	35	17	18
年齢(歳)*	27(13-39)	27(15-39)	25.5(13-36)
20歳未満	6	3	3
配偶者あり	11	6	5
分娩歴あり	3	0	3
原疾患			
血液腫瘍	24	9	15
乳がん	9	8	1
その他**	2	0	2

*中央値(範囲) **肺がん1例、小腸がん1例

表2 FPの方法

	当院	他院
胚凍結	7 7(血液1、乳がん6)	0
卵子凍結	9 4(血液2、乳がん2)	5(血液5)
卵巣組織凍結	1 0	1(血液1)

表3 血液腫瘍患者におけるFPの実施状況

	FPあり	FPなし	全体
患者数	9	15	24
年齢（歳）*	24(15-27)	28.5(13-36)	27(13-36)
20歳未満	3	3	6
配偶者あり	1	3	4
再発	0	2	2
紹介前化学療法あり	3	8	11
予定治療内容			
造血幹細胞移植	8	13	21
化学療法単独	1	2	3
紹介元			
当院	8	15	23
他院	1	0	1
原疾患の転帰			
寛解	9	10	19
初回治療中	0	1	1
再発	0	1	1
死亡	0	3	3
寛解後の自然排卵・月経再開			
あり	4	1	5
なし	4	7	11
不明	1	2	5

表4 乳がん患者におけるFPの実施状況

	FPあり	FPなし	全体
患者数	8	1	9
年齢（歳）*	33(29-39)	32	33(29-39)
20歳未満	0	0	0
配偶者あり	5	0	5
紹介元			
当院	2	1	3
他院	6	0	6
原疾患の転帰			
寛解	2	0	2
初回治療中	5	1	6
再発・死亡	1	0	1
寛解後の自然排卵・月経再開			
あり	1	0	1
なし	1	0	1

*中央値（範囲）

表5 FPが実施された乳がん患者における紹介元とFPまでの日数

紹介元とFPまでの日数	患者数	初診～FP(日)*	手術～FP(日)*
当院	2	40.5(28-53)	24
他院（県内）から直接	2	12(10-14)	44.5(31-58)
他院（県外）から県外ネットワーク経由	4	27(10-36)	35.5(16-42)

*中央値（範囲）

表6 FPに至らなかった理由

妊娠性温存に至らなかった理由	血液腫瘍	乳がん
原疾患の治療開始を優先	8	
体調不良（感染症など）	4	
妊娠率が低い	2	
卵胞発育なし	1	
侵襲を避けたい	1	
経済的理由	1	
不明	1	1

があり、初診からFP実施までの期間は、13日から611日と広範にわたっていた。

乳がん患者では9例中8例でFPが実施されていた(表4)。他院からの紹介例が6例と多く、うち4例は県外のネットワークを経由して紹介受診していた。手術からFPまでの日数は、院内からの紹介例と比較して、他院からの紹介例で長めだったものの全例2か月以内に実施されていた(表5)。

最後にFPに至らなかった理由について表6にまとめた。『原疾患の治療を優先したい』が8例と最多で、『感染症などの体調不良』が4例と続いたが、これらはすべて血液腫瘍であった。また『経済的理由』は1例であった。

考 察

女性がん患者に対する主なFPの方法として胚(受精卵)凍結、未受精卵子凍結、卵巣組織凍結が挙げられる。現在までに当科にFPの相談のあった40歳未満の女性がん患者35症例につき、FPの選択とその後の経過を検討した。

今回の検討では、依頼のあった患者の原疾患は、血液腫瘍が最も多く、次に多いのが乳がんであった。当院で血液腫瘍患者が多い理由は、当院が造血幹細胞移植拠点病院として内科・小児科合わせて年間約80例の造血幹細胞移植を行っており、院内で比較的妊娠性温存についての情報が共有されていると考えられる。ただし、乳がん患者の8割以上でFPを実施したのに対し、血液腫瘍患者では4割未満と少なかった。血液腫瘍患者でFPを選択しなかった理由として、「原疾患の治療を優先する」が約半数、「体調不良」が1/4を占め、診断後迅速な治療開始が必要であることや、重篤な症例が多いという疾患の特異性によりFPに至る割合が少ないと考えられた。また、若年を理由にFPに至らなかった例はなかったものの、当科受診以前に妊娠性温存を断念していた例が多く存在する可能性はある。

しかし今後は卵巣組織凍結の普及により、若年層や迅

速な対応が必要な場合にもFPの実施が可能となる例が増加することが見込まれる。卵巣組織凍結は2004年に世界で初めて凍結保存後の卵巣組織から妊娠、出産した例が報告されて以来³⁾、2017年までに130例以上の出産が報告され、妊娠率は約30%とされている⁴⁾。卵巣刺激を要さず迅速に実施可能であり、生殖年齢以前の女児でも行えることがメリットで、日本でも卵巣組織凍結実施症例は急増している。しかし日本ではまだ移植例が少なく有用性が示されていないことや、特に血液腫瘍患者においては卵巣組織へのがん細胞の混入のリスクが課題である。また卵巣組織凍結施設は増加しているとはいえ数が少なく、迅速に実施するためには対象者への情報提供も含めて医療機関間の密な連携が今後益々重要となる。さらに、卵巣組織凍結に限らず、造血幹細胞移植後の妊娠では腎機能低下や妊娠高血圧等の発症リスクが高くなるといった報告もあり⁵⁾⁶⁾、血液腫瘍患者に対するFPの選択に際しては、周産期リスクに関する情報提供も必要であると思われる。

一方乳がんの場合、生殖年齢のがん患者が多いこと、術後化学療法の開始まである程度の猶予があることから、FPの適応となる例が多いが、可能な限り迅速に、より妊娠率の高い方法でのFPが望ましい。『小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関するガイドライン』によると、術後化学療法の遅延期間は可能であれば術後4週以内、遅くとも8-12週以内の開始が妥当とされており、当院ではランダムスタートの導入もあって他院からの紹介例でもおおむね術後8週以内にFPを実施できていた。愛知県にはネットワークがないために県内の施設から県外のネットワークを経由して紹介されている例も多かったが、正確な情報提供やカウンセリングを経ているために、却って迅速にFPに移行することが可能であった。しかし患者負担の軽減と化学療法までの期間のさらなる短縮のため、県内の施設間での情報共有が必要と考えられた。愛知県内のネットワーク整備が遅れている要因の一つに、県内にがん診療拠点病院が26施設と多いに基幹となる大学が4大学存在するた

めに情報共有や統率が容易でないことが挙げられる。県内ネットワークの形成には大学の関連病院の垣根を超えた連携が必要であり、実際にネットワーク立ち上げに向けた研究会等の活動は始まっているため、今後のさらなる活性化に期待したい。

今回FPを選択した17例のうち、妊娠を希望した2例が凍結卵子および凍結胚での妊娠が可能であり、FPは有効な手段であった。また現時点でのFP施行症例の原疾患の予後は比較的良好で、自然排卵の再開例もあり、症例の選択やFPを含めた治療経過に大きな問題はないと思われるが、今後妊娠・出産までの経過も含めて長期の検討が必要になると思われた。

本報告はカルテからの後方視的検討であり、患者間で得られた情報にはばらつきがあった。特にFPに至らなかつた理由に関しては、詳細に記載されている場合とそうでない場合があり、十分に検討できていない可能性がある。今回経済的理由によってFPを断念した例は1例のみであったが、現在、がん治療のためのFPに対する補助金は各自治体によって制度の有無および補助内容が異なるため、その是正も今後望まれる点である。

がん治療医は、何よりもがん治療を最優先とするべきであり、妊娠性温存のために原疾患の治療が遅れることは避けるべきであるが、一人でも多くの患者に対し、適切なタイミングでの情報提供および治療を可能とするため、がん治療施設と妊娠性温存施設との連携が必要と考えられる。「卵巣凍結」という有効なFPの手段が加わったこともあり、がん治療施設から生殖医療施設へのスムースな連携および、迅速な紹介や正確な情報提供を可能にするがん治療

医および生殖医療担当医への啓蒙に対するネットワーク形成の役割は大きく、今後の愛知県での整備が期待される。

結語

医学的適応によるFP実施には、原疾患の種類、がん治療開始までの猶予期間、全身状態などの要素が影響することが考えられた。より迅速な紹介および適切な情報提供のためにも、愛知県内のネットワーク形成が必要であると考えられた。

引用文献

- 1) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24: 2917-2931, 2006.
- 2) 日本癌治療学会『小児、思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関するガイドライン』2017年版。金原出版。
- 3) Donnez J, Dolmans MM, Demmyle D, et al: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004 Oct 16-22; 364(9443) : 1405-1410
- 4) Donnez J, Dolmans MM, et al: Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2007 Oct 26;377(17) : 1657-1665
- 5) N Salooja, R M Szydlo, G Socie, et al: Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001 Jul 28; 358(9278) : 271-276
- 6) 斎藤愛、江口智子、安藤智子：造血細胞移植後の妊娠性と周産期予後の検討～造血細胞移植後の妊娠・分娩管理の経験から～。日本受精着床学会雑誌。35(1) : 106-111, 2018.

—原著論文—

妊娠性温存のための精子凍結の必要性

The importance of sperm cryopreservation for fertility preservation

柴崎 世菜^{1) 3)}、佐藤 愛²⁾、中村 祐介^{1) 3)}、服部 裕充^{1) 3)}、中條 友紀子¹⁾、
 片岡 万里乃^{1) 3)}、奥山 紀之^{2) 3)}、青野 展也^{1) 2) 3)}、田井 俊宏^{1) 2)}、橋本 朋子^{2) 3)}、
 戸屋 真由美¹⁾、五十嵐 秀樹¹⁾、京野 廣一^{1) 2) 3)}

Sena Shibasaki^{1) 3)}, Megumi Sato²⁾, Yusuke Nakamura^{1) 3)}, Hiromitsu Hattori^{1) 3)}, Yukiko Nakajo¹⁾,
 Marino Kataoka^{1) 3)}, Noriyuki Okuyama^{2) 3)}, Nobuya Aono^{1) 2) 3)}, Toshihiro Tai^{1) 2)}, Tomoko Hashimoto^{2) 3)},
 Mayumi Toya¹⁾, Hideki Igarashi¹⁾, Koichi Kyono^{1) 2) 3)}

1) 京野アートクリニック仙台

1) Kyono ART Clinic Sendai

2) 京野アートクリニック高輪

2) Kyono ART Clinic Takanawa

3) 日本卵巣組織保存センター・京野アートクリニック品川

3) HOPE・Kyono ART Clinic Shinagawa

抄録：

【目的】がん克服後に挙児を希望する患者のQOL向上のため、妊娠性温存が推奨されている。男性がん患者に対しては精子凍結が行われているが、患者背景、がん治療の造精機能への影響などの詳細については報告が少ない。本研究では当院における妊娠性温存目的精子凍結の現状を分析することで、精子凍結の有効性について明らかにすることを目的とした。

【対象】1997年1月～2018年12月に当院で妊娠性温存目的の精子凍結を希望した239症例を対象とした。

【結果】来院時の患者平均年齢は30.4±8.1歳であり、そのうち15～39歳以下のAYA世代は210症例(87.9%)であった。原疾患の内訳は、血液疾患98症例(41.0%)、精巣腫瘍91症例(38.1%)、大腸がん・直腸がん8症例(3.3%)、前立腺がん5症例(2.0%)およびその他37症例(15.5%)と、血液疾患および精巣腫瘍が大半を占めていた。239症例のうち23症例(9.6%)は、無精子等の理由により精子凍結が実施できなかった。これらの原疾患内訳は、血液疾患15症例(65.2%)、精巣腫瘍5症例(21.7%)、その他3症例(13.0%)と血液疾患が最も多かった。血液疾患および精巣腫瘍症例では、原疾患治療後に無精子症になった症例が13症例確認された。また、血液疾患症例では高度乏精子症の割合は、化学療法前では5.4%に対し化学療法後では36.0%と有意に上昇した(P<0.05)。30症例は原疾患治療終結後に当院で凍結精子を用いた生殖補助医療を行い、22症例が出産に至った。

【考察】血液疾患および精巣腫瘍症例では原疾患治療後に無精子症になった症例が確認され、血液疾患患者の化学療法導入後の高度乏精子症の割合は化学療法前と比較して有意に増加していたことから、原疾患治療は造精機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。患者のQOL向上のため、造精機能に影響を及ぼす可能性がある悪性疾患において原疾患治療前の妊娠性温存目的の精子凍結を推奨すべきであると考える。

キーワード：妊娠性温存、精子凍結、生殖医療、AYA世代、がん生殖

緒 言

がんに対する診断方法の改良や集学的治療の進歩により悪性腫瘍の治療成績が改善しており、長期生存が可能になってきている。一方、生殖適齢期を含む生殖可能年齢である15歳から39歳以下のいわゆる思春期・若年成人(Adolescent and young adult : AYA) 世代に対するが

ん治療では、生殖臓器の外科的摘出、化学療法や放射線療法などにより生殖機能が低下あるいは喪失するリスクがある。がん克服後に挙児を望む患者にとって、妊娠能の喪失はQuality of life (QOL) の大きな低下となる。よって、がん克服後に挙児を希望する患者に対し、QOL向上のために妊娠性温存術を実施することが推奨されている。妊娠性温存方法としては、精子、卵子、受精卵(胚)、お

受付日：2019年10月30日／受理日：2019年11月10日

著者連絡先：京野 廣一

京野アートクリニック高輪：〒108-0074 東京都港区高輪3-13-1 TAKANAWA COURT 5F

電話：03-6408-4124 E-mail：info@ivf-kyono.or.jp

より卵巣組織の凍結が実施されている¹⁾。

男性がん患者に対する抗がん剤治療や放射線治療、精巣腫瘍に対する高位精巣摘除術等の治療は、造精機能障害を来すことにより妊娠能を低下させる²⁾。American society of clinical oncology (ASCO) は、2018年に妊娠性温存に関する最新のガイドラインを提示し、思春期以降の男性に対して、原疾患治療前の精子凍結保存は有効であり、強く推奨することを記している³⁾。日本産科婦人科学会においても、原疾患治療を最優先とすることを前提とし、医学的な介入による造精機能低下の可能性がある場合、将来的な挙児の可能性を確保することを目的とした精子凍結保存を実施することを認めている⁴⁾。近年は日本癌治療学会においても、AYA世代のがん患者に対する妊娠性温存の診療ガイドラインが発行されるなど⁵⁾、多くの学会で妊娠性温存に関するテーマが取り上げられており、各学会において原疾患治療前の精子凍結保存を認可および推奨する動きが定着しつつある。しかし、妊娠性温存目的で長期的に精子凍結保存を実施するに当たり、患者背景、精子凍結保存の最適なタイミング、凍結精子の使用状況、原疾患治療後の不妊治療の実施については充分な報告がなされていない。そこで、本研究では、当院における妊娠性温存目的精子凍結の現状を分析することで、妊娠性温存のための精子凍結の有効性について明らかにすることを目的とした。

方 法

1997年1月から2018年12月までの21年間に、京野アートクリニック仙台および京野アートクリニック高輪にて、妊娠性温存目的で精子凍結を試みた患者239症例を対象とした。両施設は、日本産科婦人科学会における医学的適応による未受精卵子、胚および卵巣組織の凍結・保存に関する登録施設に認定されており、妊娠性温存目的による卵子、胚、卵巣組織、そして精子の長期凍結保存を行っている。精子凍結保存は、原疾患治療を最優先することを前提とし、文書によるインフォームド・コンセントを得たうえで、患者本人が希望し、且つ原疾患治療施設主治医の了承が得られた患者に対して実施した。凍結保存の期間は1年間とし、凍結保存を継続する場合は1年ごとの更新を必要とした。期限までに更新手続きが無い場合、また本人が死亡した場合は、配偶者または親族に確認を行い、凍結物を廃棄とした。

精液検査は、2010年のWHOのガイドラインに基づいて実施し、総精液中の総運動精子数が 15.6×10^6 ($39.0 \times 10^6 \times 40\%$) 個以上の場合を正常所見、正常所見未満かつ10万個以上の場合を乏精子症、10万個未満の場合を高度乏精子症と分類した。射出精子及び精巣内精子の凍結方法には、液体窒素蒸気凍結法を利用し、保存液は

Sperm FreezeTM (FertiPro, Belgium)、凍結保存容器はCorningTM凍結用2mLチューブを使用した。

来院時の患者背景、凍結時の精液所見や凍結精子の現在の使用状況について検討した。また、精子凍結の最適な時期の検討として、原疾患別の治療前後の精液所見を比較し、さらに凍結ができなかった症例における原疾患の種類および来院時の治療状況を調査した。なお、統計学的解析には、カイ二乗検定またはウェルチのt検定を使用し、P<0.05をもって有意差ありと判断した。

結 果

来院時の患者平均年齢は 30.4 ± 8.1 歳 (12～55歳) であり、そのうち15～39歳のAYA世代の患者が210症例 (87.9%) と大半を占めていた。来院時の患者の婚姻状況は、未婚が152症例 (63.6%)、既婚または婚約中が87症例 (36.4%) と、来院時の過半数が未婚であった。原疾患の内訳は、血液疾患が98症例 (41.0%)、精巣腫瘍が91症例 (38.1%)、大腸がん・直腸がんが8症例 (3.3%)、前立腺がんが5症例 (2.1%) およびその他が37症例 (15.5%) と、血液疾患と精巣腫瘍が大半を占めていた(図1)。妊娠性温存目的で精子凍結保存を希望した患者のうち、23症例 (9.6%) は精子凍結が実施できなかった。凍結が実施できなかった理由として、無精子症が11症例 (47.8%)、生存精子が確認できなかった症例が9症例 (39.1%)、採精できなかった症例が3症例 (13.0%) で、これらの患者の原疾患の内訳は血液疾患が15症例 (65.2%)、精巣腫瘍が5症例 (21.7%)、その他3症例 (13.0%) であった(図2)。凍結が実施できなかった血液疾患症例は8症例 (53.3%) が化学療法後であった。精子凍結を実施した症例における凍結時の精液所見は、平均総運動精子数が 69.2×10^6 個であり、正常所見の割合は51.6%、乏精子症は31.9%、

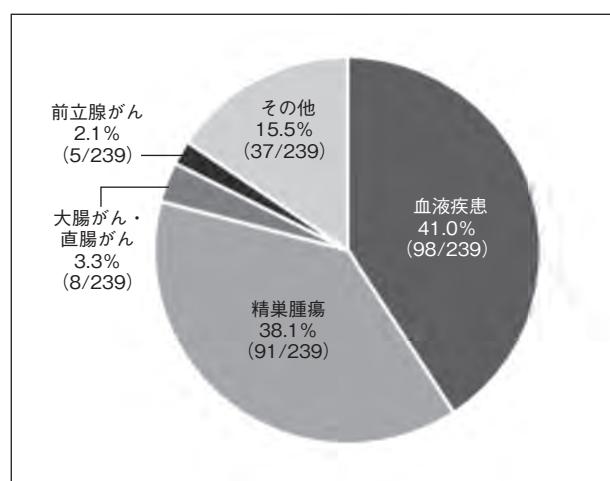


図1 来院時の原疾患の内訳

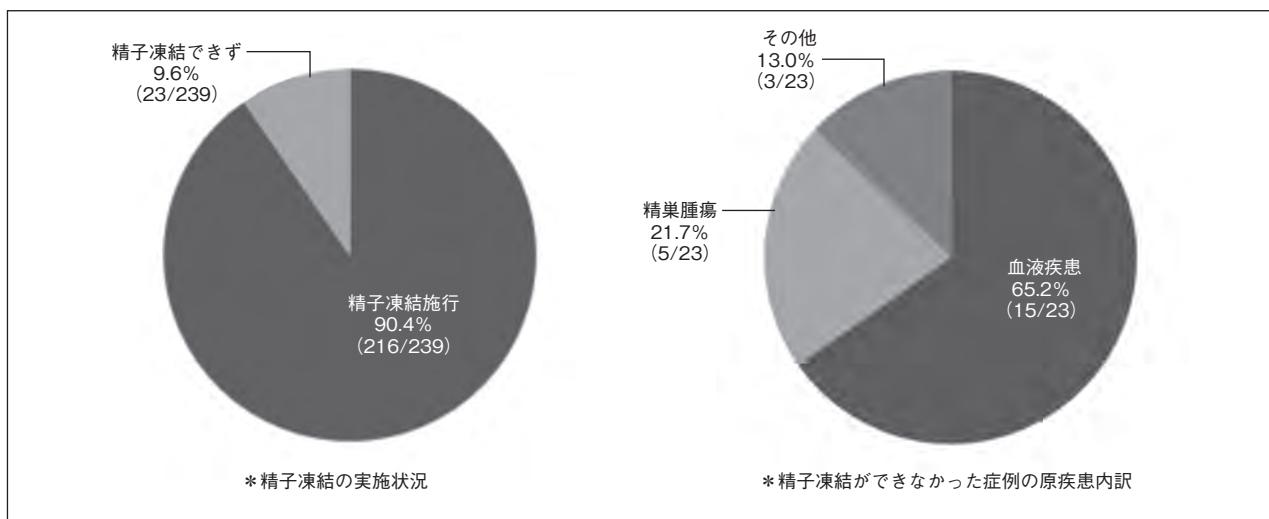


図2 精子凍結の実施状況と凍結できなかった症例の原疾患内訳

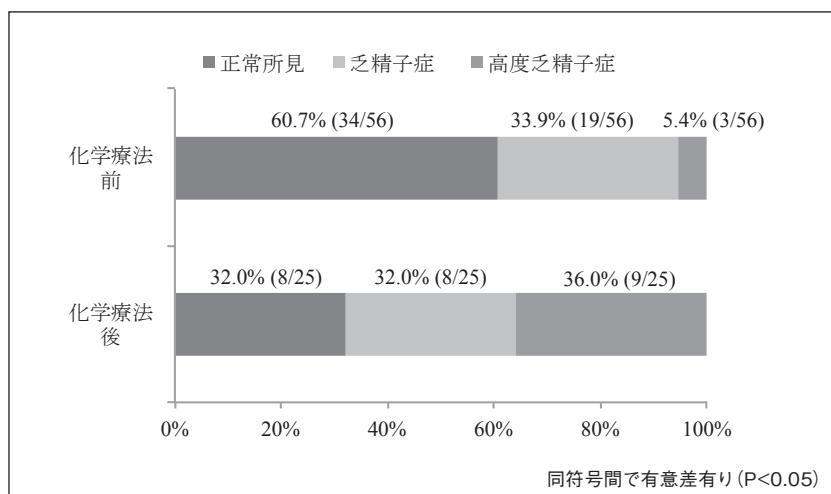


図3 血液疾患患者の化学療法前後における精液所見の比較

高度乏精子症は12.7%であった。来院時に無精子症の診断を受け、精巣精子採取術 (Simple-testicular sperm extraction : simple-TESE) または顕微鏡下精巣内精子採取術 (Micro dissection-TESE : micro-TESE) を実施したのは7症例で、凍結を行った症例は5症例であった。精巣精子を凍結した5症例のうち、3症例は精巣腫瘍で、ほか2症例は前立腺肉腫とWilms腫瘍であった。精巣腫瘍の3症例は、片側精巣摘出術後に来院していた。精子が確認できず凍結に至らなかつた2症例はいずれも血液疾患であった。

原疾患別における治療前後の凍結時の精液所見を比較すると、血液疾患患者の平均総運動精子数は、化学療法前では 81.6×10^6 個、化学療法後では 101.1×10^6 個と有意差は認められなかつたが、高度乏精子症の割合は化学療法前では5.4%だったのに対し化学療法後では36.0%と有

意に上昇した ($P<0.05$) (図3)。化学療法後の症例の大半は化学療法実施後1年未満に来院していた。骨髄移植後または化学療法後に精液検査を実施した症例において、7症例が無精子症と診断された。精巣腫瘍患者の平均総運動精子数は、精巣摘出前では 51.9×10^6 個、摘出後では 34.1×10^6 個、化学療法前では 39.6×10^6 個、化学療法後で 14.6×10^6 個とそれぞれの治療前後で有意差は認められなかつたが、化学療法後に無精子症になった症例が6症例確認された。精巣腫瘍患者においては、精巣摘出後症例の大半が約1か月で来院していた。

現在の精子凍結の保存状況は、凍結更新・継続が94症例 (43.5%)、廃棄が122症例 (56.5%) であった。廃棄理由の内訳は、期限切れが86症例 (70.5%) と過半数を超えており、その他患者からの廃棄希望申請が25症例 (20.4%)、死亡例が7症例 (5.7%) であった。死亡した7症

例の患者の原疾患の内訳は、血液疾患が4症例、精巣腫瘍が2症例、肺がんが1症例であった。廃棄希望申請にて廃棄した25症例の患者のうち、原疾患治療後に精液所見が回復した症例は11症例（44.0%）認められた。生殖補助医療目的で、精子を融解したのは30症例（13.9%）で、精子凍結保存を行ってから平均2.2年後に生殖補助医療を実施していた。そのうち23症例に妊娠が成立し、1症例が中期流産となつたが、22症例（73.3%）は出産に至つた。

考 察

本研究では、精子凍結を希望する患者の87.9%がAYA世代であり、疾患としては血液疾患と精巣腫瘍を合わせて79.1%と多くを占めていた。血液疾患症例では、化学療法後において高度乏精子症の割合が有意に増加し、さらに化学療法や骨髄移植後に伴う放射線療法後に無精子症になつた症例が認められた。精巣腫瘍症例では、精巣摘出術前後および化学療法前後における精液所見に有意な差は認められなかつた。しかし、精巣摘出術のみ施行した場合、無精子症に至つた症例は認められなかつたものの、化学療法後に無精子症に至つた症例を認めた。これらの結果は、化学療法や放射線療法による原疾患治療は造精機能を低下させるリスクがあり、原疾患治療前の精子凍結の必要性を示すものである。凍結後の精子保存状況では、凍結更新・継続より廃棄される割合が高く、実際に不妊治療に用いられたのは30症例（13.9%）であった。不妊治療を行つた30症例中、22症例が出産に至り、治療成績は良好であった。AYA世代のがん患者は原疾患の治療という困難な状況下で、妊娠性温存というがん克服後のQOLを見据えた選択も迫られる。しかし、原疾患治療医を対象とした妊娠性温存目的の精子凍結に関するアンケート調査では、多くの治療医が原疾患治療前の精子凍結を推奨した方が良いという認識であったにもかかわらず、実際は全患者の38%しか事前の情報提供がなされておらず、原疾患治療医の妊娠性温存に対する知識や情報が未だ不十分であることが指摘されている⁶⁾。現在、がん診療、生殖医療、心理支援、そしてこれらをコーディネートする地域連携のがん・生殖医療ネットワークが各地で立ち上がつてゐる⁷⁾。このようなネットワークは、患者が妊娠性温存に対する自己決定を行うために必要ながん治療と妊娠性・生殖機能に関する情報・知識の習得、そして円滑な妊娠性温存の実施に非常に有益であると考える。

本研究では妊娠性温存精子凍結を希望する患者として、血液疾患と精巣腫瘍の占める割合が多かつた。よつて、これらの疾患の治療が造精能に及ぼす影響を理解することが重要である。血液疾患（白血病、リンパ腫など）は小児がん、AYA世代がんに占める割合は高い⁸⁾。その結果を反映して、精子凍結を希望する患者として当院でも最も

頻度が高かつた。血液疾患では移植前処置の全身放射線照射、成人では精巣への2.0Gy以上の放射線照射で遷延性・持続性の無精子症を呈する^{9) 10)}。化学療法ではアルキル化剤を含む移植前処置（ブスルファン、シクロホスファミド、メルファンなど）が、同様に遷延性または持続する無精子症の高リスクとなる¹¹⁾。一方、放射線療法とアルキル化剤を使用しない治療ではその影響は限定的とされている⁵⁾。急性白血病では診断後の速やかな治療が何よりも優先され、精子凍結を行う時間が限られるが、卵子・受精卵凍結に要する時間に比べれば凍結に要する時間は圧倒的に短い。原疾患治療に影響を及ぼさない範囲で時間的猶予があれば、インフォームド・コンセント後に速やかに精子凍結を専門医にコンサルトすることは考慮される。いずれの化学療法であつても化学療法後は良好精子を得ることは困難と予測され、初回化学療法前の精子凍結が推奨される。また、シクロホスファミド大量投与後では稀であるが、化学療法後1～5年で無精子症からの回復が認められる症例も存在する。精子凍結後であつても化学療法後の精子回復を定期的に検査することは、望ましい対応と考える。

精巣腫瘍は発生率が年間10万人当たり1～2人と比較的稀ながんであるが、治療が生殖機能低下に直結することから、多くの患者・その保護者が将来の妊娠への影響を憂慮することとなり、結果として精子凍結に至る頻度が高いと推測される。また、転移例であつても集学的治療により90%以上の患者は治癒に至るため、治療後の造精機能低下はより問題となりやすい。精巣腫瘍患者の精子凍結にあたつては以下の点に注意が必要である。精巣腫瘍患者では治療前に既に造精機能が低下している可能性があること、後腹膜リンパ節郭清を伴う手術では、射精に関係する神経の損傷が起こることがあり、術後の逆行性射精が問題となること、そして同時・異時性に対側にも発症すること、が挙げられる。精巣腫瘍の標準化学療法であるBEP（ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチニン）療法ではシスプラチニンの造精機能障害が問題となる。シスプラチニンは用量依存性に遷延性の造精機能障害を来たすが、4サイクル以下であれば、一定期間の遷延性無精子症の後、造精機能が回復するとの報告がある¹²⁾。治療後の妊娠成功率については、BEP療法2コース、3コース、4コース終了後でそれぞれ100%、83%、76%であったとの報告もあるが¹³⁾、これまでの報告はステージ、治療法の組み合わせ、観察期間が異なり、一定の見解が得られていないのが実情である。セミノーマは放射線感受性が良好であるため傍大動脈リンパ節・患側総腸骨リンパ節への照射が行われることがある。総腸骨リンパ節への照射による飛散が問題となるため適切な遮蔽処理を行う必要がある。手術療法のみ施行予定の患者であつても、対側発生、再発後の化学療法・放射線量の可能性があり、がん治療開始前の精子

凍結が求められる。

精子の利用状況に関する国内外の報告は限られている。国内の報告では凍結数61～260症例、利用率4～18%、妊娠率17～64%（利用数当たり）、廃棄率11～71%と報告されている^{14) 15) 16)}。海外から報告されたシステムティック・レビューでは利用率8%（95%CI: 8-9%）、生児獲得率49%（95%CI: 44-53%）、廃棄率16%（95%CI: 15-17%）と報告されている¹⁷⁾。当院では、利用率13.9%、妊娠率76.7%、生児獲得率73.3%、廃棄率54.2%とこれまでの国内の報告と同程度であった。当院含め国内からの報告では海外に比べ廃棄率が高く、当院では期限切れによる廃棄が多かったことから、今後は精子凍結患者への連絡方法・凍結更新意思の確認方法に工夫が必要と考えられる。また、当院に限らず、不妊治療としては凍結精子を用いても妊娠率の高い顕微受精（intracytoplasmic sperm injection : ICSI）が多い。

本研究から、化学療法や放射線治療、骨髄移植といった原疾患治療の介入により、造精機能が低下するリスクが示された。造精機能に影響を及ぼす可能性がある悪性疾患において、原疾患治療前の妊娠性温存術の必要性が改めて確認された。妊娠性温存について原疾患治療を担う医師にも充分な知識が無い場合もあり、患者が適切な妊娠性温存に関する情報を得る機会が不十分である。今後、がん・生殖医療ネットワークがより多くの地域で展開することで、患者自身の自己決定の場を提供できる診療体制を整えられることが期待される。

謝 辞

本論文の執筆にあたりご指導、ご鞭撻を頂いた皆様に感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Kyono K : Fertility Preservation. J Mamm Ova Res. 30 : 101-108. 2013.
- 2) 岡田弘、慎武、新井学：妊娠性温存の最前線（男性がん）。医学のあゆみ. 253. 283-288. 2015.
- 3) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al. : Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 36 : 1994-2001. 2018.
- 4) 精子の凍結保存に関する見解. 公益社団法人日本産科婦人科学会. http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=26, (2019.9.9)
- 5) がん診療ガイドライン. 日本癌治療学会. <http://www.jscoco-pq.jp/fertility/>, (2019.9.9)
- 6) Yumura Y, Tsujimura A, Okada H et al. : Recognition and attitudes of Japanese hematologists on sperm banking before chemotherapy : present status from nationwide questionnaire survey. Int J Clin Oncol. 24 : 94-102. 2019.
- 7) 厚生労働省編. 本邦における小児・AYA世代がん患者に対する生殖機能（妊娠性）温存に関する現状と課題について. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-0000186549.pdf>, (2019.9.9)
- 8) Katanoda K, Shibata A, Matsuda T et al. : Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-2011. Jpn J Clin Oncol. 47 : 762-771. 2017.
- 9) Shalet SM : Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. Eur Urol. 23 : 148-152. 1993.
- 10) Wallace WHB : Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. Cancer. 117 : 2301-2310. 2011.
- 11) Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. : Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 36 : 2500-2510. 2013.
- 12) Howell SJ, Shalet SM : Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod. 4 : 363-369. 2001.
- 13) Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. : Paternity following treatment for testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 97 : 1580-1588. 2005.
- 14) 堀内洋子、秋谷文、大垣洋子 et al. : 担がん患者における妊娠性温存のための性凍結保存の有用性. 日本受精着床学会雑誌. 34 : 304-308. 2017.
- 15) 宗田武、大久保和俊、市岡健太郎 et al. : 長期精子凍結保存の現状と問題点：日本のプライベートホスピタルでの5年間の経験. 泌尿紀要. 55 : 9-13. 2009.
- 16) 鈴木康太郎、松崎純一、服部裕介 et al. : 精子を凍結保存した患者のその後の経過. 泌尿紀要. 53 : 539-544. 2007.
- 17) Ferrari S, Paffoni A, Filippi F et al. : Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. Reprod Biomed Online. 33 : 29-38. 2016.

一原著論文一

卵子または受精卵凍結による妊娠性温存の有効性

Effect of fertility preservation by oocyte or embryo cryopreservation

中村 祐介^{1) 3)}、木戸 葉澄¹⁾、柴崎 世菜^{1) 3)}、片岡 万里乃^{1) 3)}、
小幡 隆一郎^{2) 3)}、奥山 紀之^{2) 3)}、青野 展也^{1) 2) 3)}、橋本 朋子^{2) 3)}、
戸屋 真由美¹⁾、五十嵐 秀樹¹⁾、京野 廣一^{1) 2) 3)}

Nakamura Yusuke^{1) 3)}, Kido hasumi¹⁾, Shibasaki Sena^{1) 3)}, Kataoka Marino^{1) 3)}, Obata Ryuichiro^{2) 3)}, Okuyama Noriyuki^{2) 3)},
Aono Nobuya^{1) 2) 3)}, Hashimoto Tomoko^{2) 3)}, Toya Mayumi¹⁾, Igarashi Hideki¹⁾, Kyono Koichi^{1) 2) 3)}

1) 京野アートクリニック仙台

1) Kyono ART Clinic Sendai

2) 京野アートクリニック高輪

2) Kyono ART Clinic Takanawa

3) 日本卵巣組織保存センター・京野アートクリニック品川

3) HOPE・Kyono ART Clinic Shinagawa

抄録：

【目的】がん治療前後に採卵を行った症例における患者背景と治療成績について比較し、がん患者におけるARTの有効性について検討した。

【方法】2003年1月～2018年9月に医療法人社団レディースクリニック京野でがん治療前に採卵を行った86例（A群）とがん治療後に採卵を行った104例（B群）を対象とし、検討1) 両群のがん種内訳、検討2) 両群初診時の患者背景、A群においては初診時および原疾患治療後のAMH値、検討3) 原疾患治療前後のART成績、検討4) 胚移植後の臨床成績について検討し、妊娠性温存の有効性を検討した。

【結果】A群では乳がん56例(65.1%)、血液疾患16例(18.6%)、子宮体がん5例(5.8%)、大腸がん3例(3.5%)の順に多く、B群では乳がん43例(41.3%)、血液疾患10例(9.6%)、甲状腺がん13例(12.5%)、子宮頸がん11例(10.6%)、卵巣がん9例(8.7%)、骨肉腫4例(3.8%)の順に多かった。両群における当院採卵時の平均年齢(32.2 ± 7.6 vs. 37.2 ± 5.1)および平均採卵個数(9.4 ± 8.1 vs. 5.8 ± 6.5)に有意差を認めた($P<0.01$)。両群の採卵キャンセル率は0.0%(0/87) vs. 6.4%(17/265)とB群で有意に高く($P<0.01$)、胚利用率はA群(78.0%) vs. B群(54.7%)とB群で有意に低かった($P<0.01$)。A群で胚移植を受けた10例は採卵時(初診時)から1～5年後に胚移植を行い、AMHは有意に低下したが、10例中8例が妊娠、内5例が出産に至った(骨髄移植前の急性リンパ性白血病1例を含む)。A群10症例15周期、B群83症例248周期で周期当たりの妊娠率・生産率・流産率は53.3%(8/15) vs. 30.6%(76/248)・33.3%(5/15) vs. 20.2%(50/248)・37.5%(3/8) vs. 28.9%(22/76)で有意差を認めなかった。がん種別の妊娠率では乳がん症例に限るとA群はB群に比較し、58.3%(7/12) vs. 24.4%(20/82)($P<0.05$)とA群で有意に高くなつた。

【結論】A群では乳がん、血液疾患の順に多く、B群では乳がん、血液疾患が多いのは同様であるが、化学療法や放射線療法を受けない甲状腺がん、子宮頸がんも次いで多かった。A群とB群の比較ではB群において、採卵キャンセル率は有意に高く、胚利用率も有意に低かった。A群で胚移植を行った10症例では採卵時と比較すると、有意にAMH値が低下しており、A群とB群の比較でも採卵数の低下、AMH値の低下は明らかで、特に乳がんでは妊娠率が有意に低下しており、化学療法前のできるだけ若い時期に、血液疾患では骨髄移植前に妊娠性温存することが推奨される。

キーワード：妊娠性温存、受精卵凍結、未受精卵凍結、AYA世代

緒 言

近年、医療技術の著しい発展に伴い、がんに対する診

断・治療成績が向上しがんを克服する患者が増加している。

一方で、がん治療に伴う抗がん剤治療や放射線療法は生殖細胞に多大な影響を与えることが報告されている。中

受付日：2019年10月31日／受理日：2019年12月21日

著者連絡先：京野 廣一

京野アートクリニック高輪：〒108-0074 東京都港区高輪3-13-1 TAKANAWA COURT 5F

電話：03-6408-4124 E-mail：info@ivf-kyono.or.jp

でもシクロフォスファミドを代表とするアルキル化剤や放射線の全身照射などは男性であれば高度乏精子症または無精子症¹⁾²⁾、女性であれば化学療法性無月経や早期卵巣不全(POI: premature ovarian insufficiency)になるリスクが高まると報告されており³⁾⁴⁾、American Society of Clinical Oncology(ASCO) 2018のガイドラインにおいても使用薬剤によるリスクが示されている⁵⁾。昨今、生殖可能年齢である思春期・若年成人(AYA: Adolescent and Young Adult)世代のがん罹患者、がん克服者の増加に伴い、AYA世代におけるがん治療終結後のQuality of Life(QOL)向上を目的とした原疾患治療前の妊娠性温存が重要課題となっている。日本産科婦人科学会(2019年3月25日)からも「医学的適応による未受精卵子、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存による見解」が示されており、原疾患の治療を第一としながらも、患者に十分なインフォームドコンセントを行った後、本人が妊娠性温存を希望する場合、精子・卵子・受精卵・卵巣組織を凍結すべきとしている⁶⁾。精子・卵子・受精卵・卵巣組織凍結による妊娠性温存については多数報告があり、我々もガラス化法による凍結卵子から得られた胚盤胞を單一胚移植し2004年に健児を得たことを報告した⁷⁾。

原疾患治療前の早期に情報を提供し患者が意思決定を行うことで、QOLの向上だけではなく幅広い妊娠性温存の選択肢を提供出来ることに繋がる。原疾患の治療内容により妊娠性を損なう可能性を示唆する報告も見受けられるが、原疾患治療前後でARTを行った場合の培養成績および臨床成績の比較、出生児のfollow upについての報告は少ないのが現状である。今回我々は、医学的適応により原疾患治療前後で卵子凍結または受精卵凍結を行い、治療終結後にARTを行った時の培養成績、臨床成績について検討し、妊娠性温存の最適化を明らかにすることを目的とした。

方 法

2003年1月から2018年9月までに医療法人社団レディースクリニック京野(京野アートクリニック仙台・京野アートクリニック高輪)にて、がん治療前(A群:86症例)またはがん治療後(B群:104症例)に採卵を行った190症例を対象とした。検討1では、両群のがん種内訳について、検討2では、両群の初診時(採卵時)の年齢、採卵個数、AMH値、採卵キャンセル率およびA群においては胚移植した10症例の初診時(採卵時)と原疾患治療後(胚移植時)のAMH値や年齢の変化について、検討3では、原疾患治療前後の卵子成熟率、受精率、卵子凍結率、胚利用率(2前核期胚あたりの新鮮胚移植や胚凍結に活用できた割合)、検討4では、胚移植後の妊娠率、出産率、流産率について、がん種別の妊娠率について検討し、妊娠性

温存の有効性を検討した。

検定には、 χ^2 二乗検定、Mann Whitney U検定及びウィルコクソンの符号順位検定を用いた。

当院は日本産科婦人科学会の医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する登録施設であり、この研究は2018年11月の施設内倫理委員会にて承認された。

結 果

検討1) 各群の主ながん種内訳は、A群では乳がん56例(65.1%)、血液疾患16例(18.6%)、子宮体がん5例(5.8%)、大腸がん3例(3.5%)、EBウイルス感染症2例(2.3%)、胸腺腫1例(1.2%)、虫垂がん1例(1.2%)、脳腫瘍1例(1.2%)、類内膜線種1例(1.2%)、B群では乳がん43例(41.3%)、血液疾患:10例(9.6%)、甲状腺がん13例(12.5%)、子宮頸がん11例(10.6%)、卵巣がん9例(8.7%)、骨肉腫4例(3.8%)、大腸がん2例(1.9%)、胃がん2例(1.9%)、脳腫瘍2例(1.9%)、骨盤内悪性腫瘍1例(1.0%)、肺がん1例(1.0%)、舌がん1例(1.0%)、膀胱がん1例(1.0%)、悪性黒色腫1例(1.0%)であった(図1)。

検討2) 両群における当院採卵時の平均年齢(32.2 ± 7.6 vs. 37.2 ± 5.1)および平均採卵個数(9.4 ± 8.1 vs. 5.8 ± 6.5)に有意差を認めたが($P<0.01$)、両群間の初診時の平均AMH値(3.5 ± 3.3 ng/ml vs. 2.8 ± 3.0 ng/ml)に差は認めなかった。両群の採卵キャンセル率は0.0%(0/87) vs. 6.4%(17/265)とB群で有意に高くなつた($P<0.01$)(表1)。A群86例中、原疾患治療後に10例(乳がん:8例、血液疾患:1例、脳腫瘍:1例)が来院され、胚移植を受けた。10例中7例が化学療法または放射線療法を施行(乳がん6例で化学療法、血液疾患1例で化学療法・全身照射・骨髄移植)しており、原疾患治療後の平均AMH値(2.7 ± 2.3 ng/mL vs. 0.3 ± 0.4 ng/mL)が有意に低下した($P<0.05$)(表1)。

検討3) A群の卵子凍結は44例46周期に行い、43例45周期で成熟卵子を凍結保存できた。両群の卵子の成熟率[83.1%(646/777) vs. 79.8%(1058/1326)]および受精率[66.8%(191/286) vs. 65.1%(689/1058)]に有意差を認めず、胚利用率[78.0%(149/191) vs. 54.7%(377/689)]においてB群で有意に低下した($P<0.01$)(表2)。

検討4) 両群の移植周期数はA群:10症例15周期、B群:83症例248周期で、治療後胚移植時の年齢は 38.2 ± 3.7 vs. 38.5 ± 4.8 となり両群間で差を認めなかった(表3)。周期当たりの妊娠率・生産率・流産率において53.3%(8/15) vs. 30.6%(76/248)・33.3%(5/15) vs. 20.2%(50/248)・37.5%(3/8) vs. 28.9%(22/76)で有意

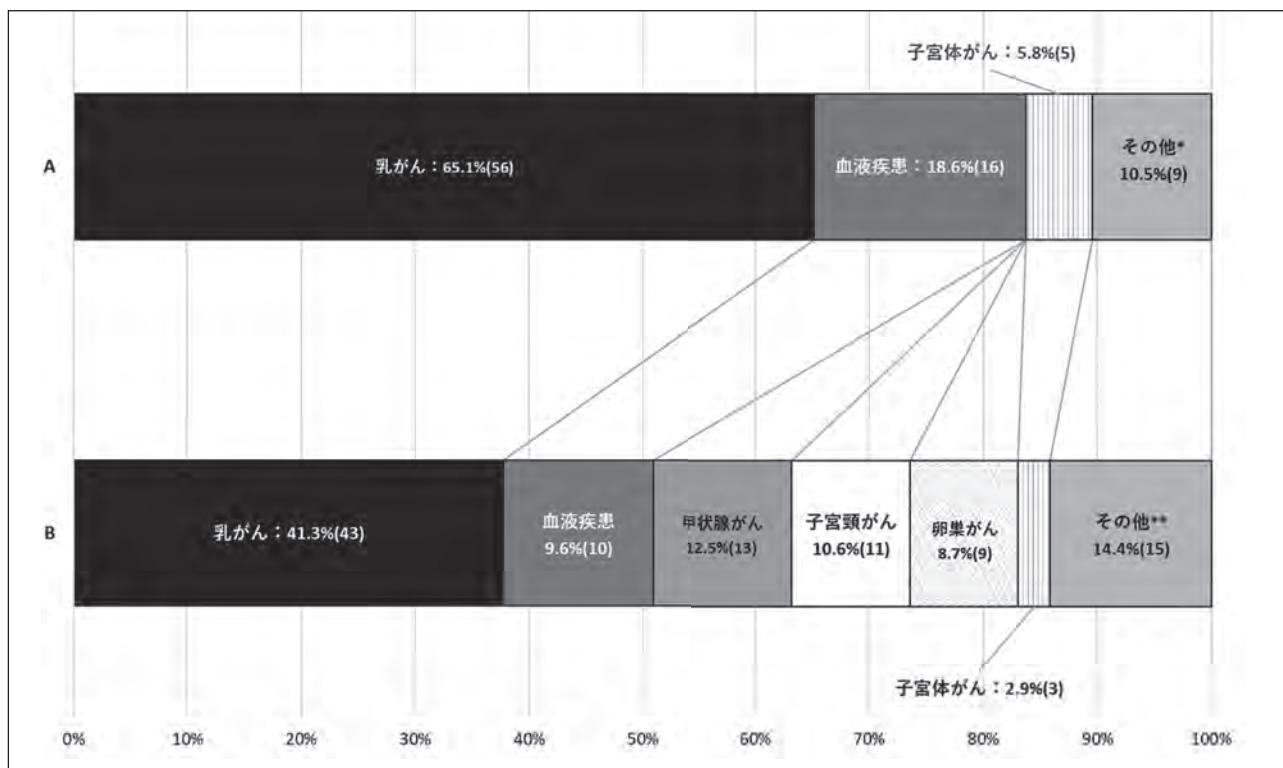


図1 A群・B群のがん種の割合

*大腸がん3症例(3.5%)、EBウイルス感染症2症例(2.3%)、胸腺腫1症例(1.2%)、虫垂がん1症例(1.2%)、脳腫瘍1症例(1.2%)、類内膜線種1症例(1.2%)

**骨肉腫4症例(3.8%)、大腸がん2症例(1.9%)、胃がん2症例(1.9%)、脳腫瘍2症例(1.9%)、骨盤内悪性腫瘍1症例(1.0%)、肺がん1症例(1.0%)、舌がん1症例(1.0%)、膀胱がん1症例(1.0%)、悪性黒色腫1症例(1.0%)

表1 初診時・採卵時・原疾患治療後の平均年齢と採卵個数とAMH値

	A群(86症例)	B群(104症例)	P
採卵時平均年齢(歳)	32.2±7.6	37.2±5.1	P<0.01
初診時 平均AMH値(ng/ml)	3.5±3.3	2.8±3.0	n.s.
平均採卵数(個)	9.4±8.1	5.8±6.5	P<0.01
採卵キャッシュセル率(周期)	0.0%(0/87)	6.4%(17/265)	P<0.01
原疾患治療後に来院した症例	A群(10症例)	B群(104症例)	P
原疾患治療前 平均年齢(歳)	35.7±3.5 ^a	-	-
原疾患治療後 平均年齢(歳)	38.2±3.7 ^a	-	-
原疾患治療前 平均AMH値(ng/ml)	2.7±2.3 ^b	-	-
原疾患治療後 平均AMH値(ng/ml)	0.3±0.4 ^b	-	-
化学療法または放射線療法の施行率(%)	70.0%(7/10)	55.8%(58/104)	n.s.
妊娠性温存期間(年)	2.3±1.1	-	-

同符号間で有意差有 (P<0.05)

表2 卵子成熟率・受精率・胚利用率

	A群	B群	P
卵子成熟率	83.1%(646/777)	79.8%(1058/1326)	P=0.06
受精率	66.8%(191/286)	65.1%(689/1058)	n.s.
卵子凍結率(症例)	97.7%(43/44)	-	-
卵子凍結率(周期)	97.8%(45/46)	-	-
卵子凍結率	85.5%(360/421)	-	-
胚利用率 (受精卵凍結・胚移植)	78.0%(149/191)	54.7%(377/689)	P<0.01

* 子宮体がん1例卵子凍結できず

差を認めなかった(表3)。がん種別の妊娠率では乳がん症例においてはA群がB群に比較して58.3%(7/12) vs. 24.4%(20/82)(P<0.05)と有意に高くなかった(表4)。

考 察

今回の我々の検討では、化学療法前の妊娠性温存症例(A群)では乳がん、血液疾患の順に多く、化学療法後の挙児希望例に体外受精を実施した症例(B群)では同様に乳がん、血液疾患が多かったが、化学療法や放射線療法を行っていない甲状腺がん、子宮頸がん、卵巣がんも次いで多かった。

最近、増加傾向にある婦人科疾患である子宮頸がん⁸、子宮体がん⁹、卵巣がん¹⁰⁾¹¹⁾に関しては、若年で初期の場合、各々、広汎性子宮頸部切除術、大量黄体ホルモン療法、子宮と片側の卵巣温存手術(全骨盤領域への放射線療法が行われていない場合)が実施され、良好な結果を得られている。一方、同様に増加している乳がんや血液疾患に関しては未婚女性では卵子凍結、既婚女性では受精卵凍結保存が広く行われている。卵巣組織凍結も実施されているが、日本国内ではまだ開発中の医療技術の位置付けである。今回の検討では卵子あるいは受精卵凍結が

表3 臨床成績

	A群	B群	P
症例/周期数	10症例15周期	83症例248周期	
平均採卵年齢(歳)	35.7±3.5	38.1±4.4	n.s.
胚移植時の年齢(歳)	38.2±3.7	38.5±4.8	n.s.
妊娠率(症例数)	80.0%(8/10)	65.1%(54/83)	n.s.
生産率(症例数)	50.0%(5/10)	54.2%(45/83)	n.s.
流産率(症例数)	37.5%(3/8)	16.7%(9/54)	n.s.
妊娠率(周期数)	53.3%(8/15)	30.6%(76/248)	n.s.
生産率(周期数)	33.3%(5/15)	20.2%(50/248)	n.s.
流産率(周期数)	37.5%(3/8)	28.9%(22/76)	n.s.

表4 がん種別の妊娠率

がん種	妊娠率			生産率		
	A群	B群	P	A群	B群	P
乳がん	58.3% (7/12)	24.4% (20/82)	P<0.05	33.3% (4/12)	13.4% (11/82)	ns
血液疾患	100.0% (1/1)	50.0% (10/20)	ns	100.0% (1/1)	35.0% (7/20)	ns
甲状腺がん	-	35.7% (5/14)	-	-	60.0% (3/10)	-
子宮頸がん	-	30.0% (9/30)	-	-	56.7% (6/9)	-
子宮体がん	-	17.6% (3/17)	-	-	33.3% (1/3)	-
卵巣がん	-	29.2% (7/24)	-	-	71.4% (5/7)	-
大腸がん	-	17.9% (5/28)	-	-	0.0% (0/5)	-
膀胱がん	-	0.0% (0/5)	-	-	-	-
その他	0.0% (0/2)	60.7% (17/28)	ns	-	70.6% (12/17)	-

妊娠性温存療法として行われた。A群とB群の比較では、A群で、採卵時年齢は有意に若く、採卵個数も多く、採卵がキャンセルになることも少なく、新鮮胚移植や胚凍結に有効活用される指標となる胚利用率も高かった。A群とB群では移植時の妊娠率、生産率に有意差を認めなかつたが、A群では胚利用率が高かったことから、がん治療前の採卵は治療後の採卵に比較してより妊娠の機会を増加させる可能性がある。

化学療法に関してはシクロフォスファミドを代表するアルキル化剤を使用した抗がん剤治療は、性腺毒性の中間リスク、ハイリスクに分類され、原始卵胞を過剰に活性化させ枯渇させてしまうことが報告されており^{12) 13)}、薬剤の影響によるPOIのリスクと報告されている^{3) 4) 5)}。さらには、化学療法で使用する薬剤や投与期間によって、顆粒膜細胞のアポトーシスの原因、卵巣の線維化およびDNA損傷が有意に増加したとの報告がある^{14) 15)}。また、放射線療法に関しては全腹部あるいは骨盤照射、骨髄移植前の放射線全身照射は性腺毒性のハイリスクに分類される^{16) 17)}。我々の今回の検討におけるA群でのがん治療後の有意なAMH低下も、加齢による影響を排除できないが、化学療法や放射線療法によるがん治療後の性腺機能低下を示している。また、この結果はこの様な治療を受ける患者に対しては、がん治療前の妊娠性温存療法が必要であることを強く示唆するものと考える。

女性年齢に関しては、日産婦2017年¹⁸⁾の報告でも、加

齢とともに妊娠率が低下し、流産率が上昇することは明らかであり、Lelsey TW et al.¹⁹⁾は加齢とともにAMH値が低下することを示し、Wallace WHB et al.²⁰⁾は加齢とともに卵胞数 (non-growing follicles) が減少することを報告している。凍結融解卵巣組織移植で現在、186名出産している。その多くは凍結時25歳以下の女性である。Silber S. et al.の報告²¹⁾では、13歳時、白血病患者の卵巣を凍結保存し、その凍結融解卵巣移植により3人が出産、1人が妊娠継続中で、いかに若いときの卵子の妊娠性が強いかを強調している。Cobo A et al.²²⁾もより若い年齢で卵子凍結した場合に生産率が高くなることを示している{患者当たりの生産率： ≤ 29 歳；6/6(100%)，30-34歳；9/20(45%)，35-39歳；24/84(28.5%)， ≥ 40 歳；1/27(3.7%)}。Hashimoto T. et al.²³⁾も急性リンパ性白血病患者で20歳時に凍結した10個の成熟卵子のうち5年目に6個の融解卵子から1名出産、12年後4個の融解卵子から2人目の出産を報告し、残るD3胚2個より3人目の妊娠の可能性が高いことを示唆している。これらの報告は、採卵可能年齢であればより若い年齢での採卵が妊娠に対して有利であることを示している。

がん種別の妊娠率ではA群の乳がん症例において58.3%(7/12) vs. 24.4%(20/82) ($P<0.05$) とB群に比較し、有意に高くなった。またA群の血液疾患はHashimoto et al.が報告した症例であるが、化学療法・全身照射・骨髄移植後、早発卵巣不全になっている。寛解療法か

ら地固め療法までの卵子凍結は有効であった。40歳未満で発症したがん患者のその後の妊娠の Standardized incidence ratioでは、乳がんが0.39、白血病0.48に対してホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫とも0.67、甲状腺がんにいたっては0.79と高値であったと報告されている²⁴⁾。Stensheim H. et al.²⁵⁾の報告でもAYAがん患者のその後の妊娠確率は乳がん0.33、白血病0.35、子宮頸がんStage I 0.34に対して、ホジキンリンパ腫0.61、非ホジキンリンパ腫0.67、甲状腺がん0.95であったと報告されている。これらの報告が示す通り、乳がんは生涯での妊娠率が他の疾患と比較して低いことにより、化学療法・ホルモン療法前の妊娠性温存がより有効と考える。現時点では妊娠性温存療法のメインは卵子凍結・受精卵凍結と言える。血液疾患などの迅速に採卵を実施する必要が症例では月経周期のどこからでも開始できるRandom start^{26) - 31)}や1周期に2回採卵するDuoStim³²⁾も行われる。乳がんの場合、約8割がホルモンレセプター陽性であることにより、血中E2値を抑制するためにアロマターゼインヒビターを併用する卵巣刺激法が広く行われている³³⁾。

これらの方針で対応できない症例が小児がんや卵巣刺激を行う猶予の無い緊急を要する患者となる。これらの患者には卵巣組織凍結が適用されるが、日本国内ではまだ開発中の医療技術の位置付けである。卵巣組織凍結は「数日で卵巣凍結できる」「移植後、自然妊娠が期待できる」などのメリットがある反面、MRD(残存悪性腫瘍細胞の再移入)のリスクがあることも念頭においてすすめる必要がある³⁴⁾。

今回の検討結果で原疾患治療や治療期間の加齢により有意な採卵個数の減少やAMH値の低下、採卵キャンセル率の上昇、胚利用率の低下が認められ、乳がんでは妊娠率の低下も認められたことから、原疾患治療前のできるだけ若い時期の妊娠性温存が有効であることが明らかとなった。患者はがんの診断を受けたときから、短時間に原疾患の治療、仕事および金銭面などで多くの決定をしていかなければならず、原疾患治療の前に妊娠性温存の意義を伝え、患者のQOLを向上させていくことは容易なことではない。医療関係者やカウンセラーなどが協力し、患者のshared decision makingをサポートする必要がある。悪性腫瘍の診断基準や治療方針も著しく変化し、卵巣浸潤のリスク分類も臨床研究・成績により変化してきている。2017年7月 日本癌治療学会より「小児、思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関するガイドライン 2017年版」³⁵⁾が発刊されたことにより、卵巣毒性や妊娠性温存の適応・方針など、一定の基準のもとにがん治療前・中の妊娠性温存や治療後の生殖医療を行うことが可能になってきた。2019年5月には「がん患者の妊娠性温存のための診療マニュアル」³⁶⁾が発刊され、妊娠性温存を実際に行うための有用な手引きとなっている。

一方、今回の検討には研究の対象となった患者はがん治療後であっても性腺機能が保たれた症例であるという、大きなlimitationが存在する。実際にB群ではA群と比較しても有意なAMHの低下は認められなかった。妊娠性温存療法で真に目を向けるべきは、挙児希望があっても治療が極めて困難となるがん治療後のPOI患者であると考えられる。また、本検討では、対象となった患者の原疾患治療の詳細が不明な症例があり、原疾患治療のリスク別による卵巣毒性の評価が出来ていない。よって今回の研究はがん治療後の患者全体を反映した結果とすることは出来ないが、よりがん治療前の妊娠性温存療法の重要性を示すものと考える。

日本産科婦人科学会では11月現在、医学的卵子・受精卵凍結の認定施設として42都道府県に115のART施設が登録されており、がん治療専門医と生殖医療専門医とが密な連携をとり、妊娠性温存の有効性・重要性を広めるとともに、一人でも多くの患者の妊娠性を失うことなく積極的に妊娠性温存を行っていくべきであると思われる。

謝 辞

本論文執筆に際し、的確なアドバイスをしていただいた医師、看護師、培養士の皆さんに深く感謝致します。第9回日本がん・生殖医療学会審査委員の先生方には最優秀賞にお選びいただき、この内容を論文として発表できることに心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 堀内洋子、秋谷文、大垣洋子 et al.: 担がん患者における妊娠性温存のための精子凍結保存の有用性. 日本受精着床学会雑誌. 34(2) : 304-8. 2017.
- 2) Anserini P, Chiodi S, Spinelli S et al.: Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. Nature. 30 (7) : 447-51. 2002.
- 3) Andersen CY, Ernst E, Bærentzen S et al.: No malignancy detected in surplus ovarian tissue from a former Ewing sarcoma patient who experienced relapse four years after being grafted with frozen/thawed ovarian tissue. J Assist Reprod Genet. 31(11) : 1567-8. 2014.
- 4) Van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM et al.: Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFupConsortium. J Clin Oncol. 34(28) : 3440-50. 2016.
- 5) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al.: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 36(19) : 1994-2001. 2018.

- 6) 医学的適応による未受精卵、胚(受精卵)および卵巣組織の凍結・保存に関する見解. 公益社団法人 日本産科婦人科学会. http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=26, (2019.3.25)
- 7) Kyono K, Fuchinoue K, Yagi A et al.: Successful pregnancy and delivery after transfer of a single blastocyst derived from a vitrified mature human oocyte. *Fertil Steril.* 84(4) : 1017e5-1017e6, 2005.
- 8) Tamauchi S, Kajiyama H, Sakata J. Oncologic and obstetric outcomes of early stage cervical cancer with abdominal radical trachelectomy: Single-institution experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 42(12) : 1796-1801, 2016.
- 9) Tamauchi S, Kajiyama H, Utsumi F. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 44(1) : 151-156, 2018.
- 10) 玉内学志, 吉原雅人, 吉田康将ら: 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, 日本がん・生殖医療学会誌. 2(1) : 36-39, 2019
- 11) 吉原雅人, 梶山広明, 玉内学志ら: 若年性卵巣細胞癌における予後因子と妊娠性温存手術の影響: 多施設広報誌的調査研究, 日本がん・生殖医療学会誌. 2(1) : 40-43, 2019.
- 12) Roness H, Gavish Z, Cohen Y et al.: Ovarian follicle burnout: A universal phenomenon? *Cell Cycle.* 12(20) : 3245-3246, 2013.
- 13) Lande Y, Fisch B, Tsur A et al.: Short-term exposure of human ovarian follicles to cyclophosphamide metabolites seems to promote follicular activation in vitro. *Reprod Biomed Online.* 34(1) : 104-114, 2017.
- 14) May JE, Donaldson C, Gynn L et al.: Chemotherapy-induced genotoxic damage to bone marrow cells: Long-term implications. *Mutagenesis.* 33(3) : 241-251, 2018.
- 15) Meirrow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 169(1) : 123-31, 2000.
- 16) Grigg AP, McLachlan R, Zajac J et al.: Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant.* 26(10) : 1089-1095, 2000.
- 17) Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A et al.: Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 101(9) : 3373-3385, 2003.
- 18) 日本産科婦人科学会平成30年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告(2017年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2019年7月における登録施設名). 日産婦誌 71: 2509-2573, 2019.
- 19) Lelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum Anti-Mullerian Hormone from conception to menopause. *PLoS One.* 6(7) : e22024, 2011.
- 20) Wallace WHB & Lelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One.* 5(1) : e8772, 2010.
- 21) Silber SJ, DeRosa M., Goldsmith S. et al. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet.*, 35: 2205-2213, 2018.
- 22) Cobo A, Garcia-Valasco JA, Coello A. et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservaytion. *Fertil Steril.* 105: 755-764.e8, 2016.
- 23) Hashimoto T, Koizumi M, Toya M. et al. Case report: A first birth and second ongoing pregnancy, 5 years and 12 years following 10 vitrified oocytes of an acute lymphocytic leukemia (ALL) patient. The 6th World Congress of the International Society for fertility Preservation, November 14-16 in New York, 2019.
- 24) Andersen RA, Brewster DH, Wood R. et al. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population based analysis. *Hum Reprod.* 33: 1281-129, 2018.
- 25) Stensheim H, Cvancarova M, Moller B. et al. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int. J. Cancer.* 129: 1225-1236, 2011.
- 26) von Wolff 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) : 1360-1365, 2009.
- 27) Bedoschi GM, De Albuquerque FO, Ferriani RA et al.: Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: Case reports and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 27(8) : 491-494, 2017.
- 28) Kuang Y, Hong Q, Chen Q 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. *Fertil Steril.* 101(1) : 105-111, 2014.
- 29) Chen H, Wang Y, Lyu Q et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 103(5) : 1194-1201.e2, 2012.
- 30) 寺澤恵子, 古井辰郎, 山本志緒理ら: 患者の妊娠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, 日本がん・生殖医療学会誌. 2(1) : 54-58, 2019.
- 31) 林裕子, 片桐由起子, 福田雄介ら: がん生殖医療における卵巣刺激方法の変遷, 日本がん・生殖医療学会誌. 2(1) : 31-35, 2019.
- 32) Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A. et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle(DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril.* 105: 1488-1495.e1, 2016.
- 33) 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) : 3885-3890, 2006.
- 34) Kyono K, Hashimoto T, Toya M. et al., A transportation network for human ovarian tissue is indispensable to success for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 34: 1469-1474, 2017.
- 35) 日本癌治療学会. 小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関するガイドライン 2017年版. 金原出版. 2017.
- 36) 大須賀穰. 生殖医療スタッフ必携! がん患者の妊娠性温存のための診療マニュアル. 金原出版. 2019.

—原著論文—

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist は 30歳以上の患者において化学療法による早発卵巣不全を減らす

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists reduced chemotherapy induced
Premature ovarian failure in patients over 30 years of age.

石田 憲太郎¹⁾、伊藤 美幸²⁾、船富 爽子³⁾、谷 洋彦⁴⁾、堀江 昭史⁴⁾、万代 昌紀⁴⁾

Ishida Kentaro¹⁾, Ito Miyuki²⁾, Funatomi Sawako³⁾, Tani Hirohiko⁴⁾, Horie Akihito⁴⁾, Mandai Masaki⁴⁾

1) 長浜赤十字病院 産婦人科

1) Department of Gynecology and Obstetrics, Nagahama Red Cross Hospital

2) 洛和会音羽病院 産婦人科

2) Department of Gynecology and Obstetrics, Rakuwakai Otowa Hospital

3) 倉敷中央病院 産婦人科

3) Department of Gynecology and Obstetrics, Kurashiki Central Hospital

4) 京都大学医学部附属病院 産科婦人科

4) Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Hospital

抄録：

【背景】若年女性のがんや自己免疫疾患の患者において、化学療法や放射線治療により、性腺機能不全に陥り不妊となる可能性が知られている。当院では妊娠性温存療法のひとつとして、2010年頃から化学療法中の卵巣保護目的にGonadotropin-Releasing Hormone Agonists (GnRHa) 療法を施行してきた。今回、若年女性患者におけるGnRHa投与が月経再開率に与える有用性について後方視的に検討した。

【方法】診療記録とともにGnRHa使用群、非使用群を後方視的に検討した。対象は20歳以上、40歳未満で当院にて化学療法を施行した女性患者のうち、以下の条件を満たす90名とした。GnRHa使用群としては、2010年1月から2017年12月の間、妊娠性温存希望のため、当院産婦人科に紹介され、卵巣保護目的のGnRHaを施行した造血器腫瘍、免疫性疾患、乳腺腫瘍、骨軟部腫瘍、婦人科腫瘍、脳腫瘍、消化器腫瘍患者54名とした。非使用群としては2005年1月から2017年12月の間、当院の血液内科、免疫膠原病内科にて化学療法を施行されたが当院産婦人科に紹介されずGnRHa投与が行われなかった、造血器腫瘍、自己免疫性疾患患者の合計36名とした。なお、診療記録上の月経歴不明者に対しては倫理委員会承認の上電話調査を行った。除外基準は子宮全摘後、40歳以上、乳癌に対するホルモン療法として長期GnRHaの施行、治療内容不明、および追跡不能とした。

【結果】全身放射線療法(TBI)を併用された17名はGnRH使用、非使用ともに全例月経再開を認めなかった。TBI群を除く全体の月経再開率はGnRHa施行群では43名中35名(81%)、GnRHa非施行群では30人中24人(80%)と両群に有意差を認めなかった。一方で、年齢別に検討を行うと、30歳以上では、GnRHa群で月経再開率が80%、非投与群で57%とGnRHa投与群で有意に月経再開率が高かった($p=0.04$)。30歳未満ではこの傾向は見られなかった。

【結語】GnRHa使用群、非使用群の間で全体、リスク別での月経再開率に差を認めなかった一方で、30歳以上ではGnRHaの有用性が示唆された。GnRHa投与を年齢別に検討した報告は少なく、GnRHa投与の個別化に向けて今後、前向き試験を含めたさらなる検討が期待される。

キーワード：妊娠性温存療法、GnRHアゴニスト、偽閉経療法、早発卵巣不全、若年がん患者

緒 言

化学療法の進歩により、がんなどの悪性疾患、闇節リ

ウマチやSLEなどの非悪性疾患の予後が改善している¹⁾。そのため、がん克服患者(がんサバイバー)が増加し、近年

ではがんサバイバーのQOL向上もがん治療の大きな課題

となっている¹⁾。若年女性に対する化学療法において、卵巣毒性の強い化学療法使用時には、早発卵巣不全や不妊を引き起こす可能性が高く、化学療法開始前から生殖専門医と連携し妊娠性温存療法を行うことが重要である¹⁾。化学療法による早発卵巣不全の機序としては、抗がん剤により卵胞が破壊され、原始卵胞の誘導が早まることや、間質・血管障害による虚血が間接的に卵巣予備能を低下させることなどが挙げられる²⁾。GnRHaは①原始卵胞の誘導を直接抑制すること、②卵巣血流を一時的に低下させることで抗がん剤による卵巣毒性を減少させると考えられている²⁾。このような背景において若年リンパ腫に対するGnRHa併用化学療法が早発卵巣不全を減らす可能性が1996年にBlumenfeldらによって初めて報告された³⁾。しかしその有用性については賛否いずれもの報告もあり、そのエビデンスは未だ不十分なため、ガイドラインでは積極的な推奨には至っていない⁴⁾。今回、GnRHaの有用性を明らかにすることを目的として化学療法施行中のGnRHa使用の有無による月経再開率について、当院の症例における後方視的検討を行った。

方 法

診療記録とともにGnRHa使用群、非使用群を後方視的に検討した。当科では2010年より妊娠性温存療法希望者全例にGnRHa療法を行っており、GnRHa使用群としては、2010年1月から2017年12月の間、妊娠性温存希望のため、当院産婦人科に紹介され、卵巣保護目的のGnRHaを施行した造血器腫瘍、免疫性疾患、乳腺腫瘍、骨軟部腫瘍、婦人科腫瘍、脳腫瘍、消化器腫瘍患者とした。GnRHaアゴニスト製剤の種類と投与期間はリュープリン[®]1.88mgまたは3.75mgもしくはスプレキュー[®]1.8mgを化学療法開始前から化学療法終了まで4週間毎、化学療法終了まで投与した。非使用群としては症例収集の協力が得られた、血液内科・免疫膠原病内科患者とし、電子カルテ上追跡可能な2005年1月から2017年12月の間当院の血液内科、免疫膠原病内科で化学療法を施行した女性患者のうちGnRHa投与が行われなかった患者とした。いずれの群も年齢は20歳以上、40歳未満とし、診療記録からは月経歴が不明な患者に対しては本研究における倫理委員会承認の上電話調査を行った。月経再開の定義としては、カルテ上もしくは電話調査上で不順なく定期的な出血が起こっている患者とした。除外基準は子宮全摘後、乳癌に対するホルモン療法としての長期GnRHaの施行、治療内容不明、および追跡不能とした。年齢別、早発卵巣不全高リスクとされるTotal Body irradiation(TBI)施行の有無、化学療法ではASCOガイドラインによる性腺毒性リスク表(表1)に基づいた性腺毒性リスク別でGnRHa療法の有無による月経再開率の差についての検討を行った⁴⁾。

検定はEazy Rを用いてt検定、カイ2乗検定、ROC解析を行い、有意水準をp<0.05とした⁵⁾。

結 果

GnRHa投与群は54名、GnRHa非投与群は36名であった。両群の平均年齢は投与群が27.8歳、非投与群が25.0歳と有意差を認めなかった。GnRHa投与群の原疾患としては、造血器腫瘍が31名(57%)、自己免疫性疾患が8名(15%)、乳腺腫瘍が5名(9%)、骨軟部腫瘍が4人(7%)、婦人科腫瘍が3人(5%)、脳腫瘍が2人(4%)、消化器腫瘍が1人(3%)、GnRHa非投与群の原疾患としては造血器腫瘍が18人(50%)、自己免疫性疾患が18人(50%)であった。両群の原疾患一覧を図1に示した。TBI施行症例は全体で17名(19%)であり、そのうちGnRHa投与群11人、非投与群6人ともに月経は再開しなかった。TBI非施行例は全体で73名(81%)であり、そのうちGnRHa施行例が43名、GnRHa非施行例が30名であった。性腺毒性リスク別に月経再開率について検討を行ったが月経再開率に有意差はみられなかった(表2)。シクロフォスファミド(CyA)投与の有無についても検討を行った。シクロフォスファミド併用化学療法を行ったのは46例(51%)でありそのうちGnRHa施行例が26名、非施行例が20例であった。シクロフォスファミド単独化学療法を行ったのは19例(21%)であり、GnRHa施行例が11人、非施行例が8人であった。併用、単独ともにシクロフォスファミド非投与群で投与総量が有意に多かったが、月経再開率は両群で差が無かった。(表3、4)。年齢と月経再開についてROC解析を行うと、AUCは0.77、カットオフ値は29歳、感度71.4%、特異度64.9%で年齢依存的に早発卵巣不全の可能性が高くなることがわかった(図2)。そこで、患者群を30歳以上、30歳未満に分けて月経再開率の検討を行うと、30歳以上の群ではGnRHa投与、非投与群の間で疾患群の割合、疾患別リスク、シクロフォスファミド投与量に差は認めなかったがGnRHa使用群で有意に月経再開率が高かった。一方で、30歳未満の群では同様の背景のもとGnRHaの有無による差は認めなかった(表5)。

考 察

挙児希望のある女性がん患者に対する妊娠性温存療法としては、パートナーがいる場合は胚凍結保存が、いない場合は未受精卵子凍結保存が推奨されている³⁾。しかしながらこれらの方法では排卵誘発による卵巣刺激が必要となり、原疾患の治療の遅延が問題となる。もうひとつの妊娠性温存療法である卵巣組織凍結は早期に実施でき月経発来までも施行できるという利点があるが、施行できる施設も限られており、白血病を含む血液疾患

表1 化学療法及び放射線療法の性腺毒性別リスク

リスク	治療プロトコール	患者及び投与量などの因子
高リスク	全身照射、アルキル化薬+骨盤照射 シクロフォスファミド静注療法 (IVCY) など プロカルバジンを含むレジメン	シクロフォスファミド総投与量 5g / m ² (>40歳)* 7.5g / m ² (<20歳) MOPP >3サイクル BEACOPP > 6サイクル*
中間リスク	シクロフォスファミド静注療法 (IVCY) など 乳癌に対する AC 療法 モノクローナル抗体 (ベバシズマブなど) シスプラチニンを含むレジメン	シクロフォスファミド総投与量 5g / m ² (30 ~ 40歳)* × 4サイクル + DC * (<40歳) bevacizumab *
	腹部、骨盤照射	CDDP *
低リスク	アルキル化薬以外や、低レベルのアルキル化薬を含むレジメン シクロホスファミドを含む乳癌に対するレジメン	10 - 15Gy (思春期前) 5 - 10Gy (思春期後) ABVD *、CHOP *、COP *など CMF、CEF、CAF * (< 30歳)

*今回の対象患者で行われていたレジメン
ASCO 2013 および小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドラインより改変

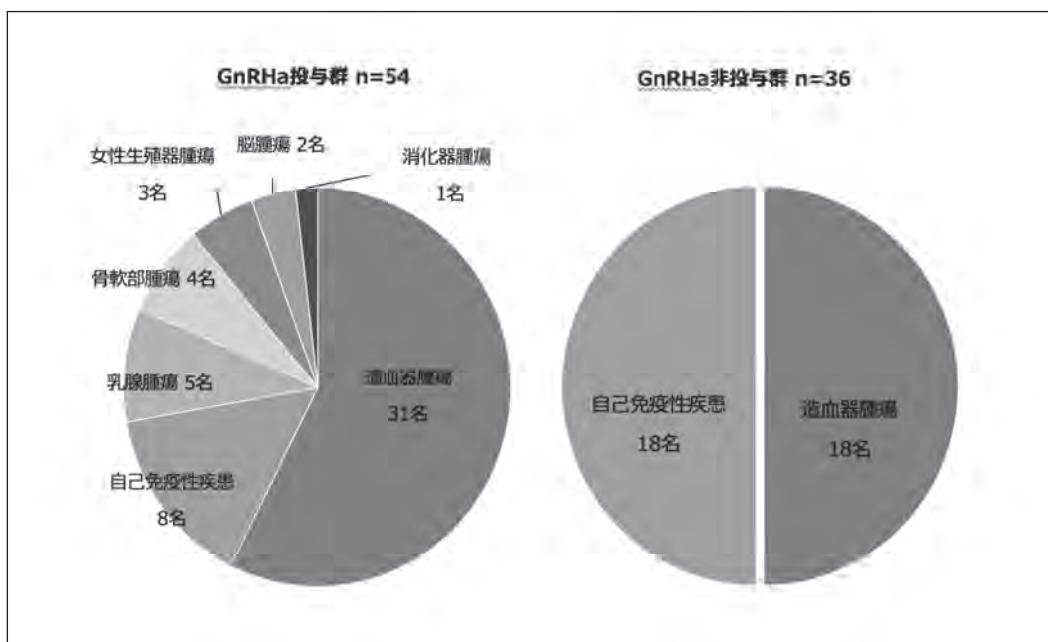


図1 原疾患一覧

表2 月経再開率 (全体、性腺毒性リスク別)

	GnRH 非投与群 (n=30)	GnRH 投与群 (n=43)	p 値
月経再開, % (n)			
全体	80 (24)	81 (35)	n.s.
高リスク	63 (7)	75 (3)	n.s.
中リスク	87 (14)	79 (19)	n.s.
低リスク	100 (3)	86 (13)	n.s.

表3 シクロフォスファミド併用化学療法を行った場合の患者背景と月経再開率

	GnRHa 非投与群 (n=20)	GnRHa 投与群 (n=26)	p 値
年齢, 平均±SD (歳)	24.3 ± 9.1	28.0 ± 6.0	n.s.
CyA 投与量, 平均±SD (mg)	5342 ± 5286	3102 ± 3020	<0.05
月経再開, % (n)	80 (16)	80 (21)	n.s.

表4 シクロフォスファミド単独化学療法を行った場合の患者背景と月経再開率

	GnRHa 非投与群 (n=8)	GnRHa 投与群 (n=11)	p 値
年齢、平均±SD (歳)	22.1 ± 7.3	27.6 ± 7.0	n.s.
CyA 投与量、平均±SD (mg)	8118 ± 4361	4133 ± 596	<0.05
月経再開、% (n)	87 (7)	90 (10)	n.s.

表5 年齢別月経再開率

	GnRH 非投与群 (n=30)	GnRH 投与群 (n=43)	p 値
月経再開、% (n)			
30歳以上、% (n)	40 (4)	80 (16)	<0.05
30歳未満、% (n)	100 (20)	82 (19)	n.s.

患者には卵巣組織にがん細胞が認められるため行えない。原疾患の治療において、適応や時間的猶予の関係でこれらの妊娠性温存療法が選択できない場合に現時点でGnRHa療法が選択されることがある。以上のようにGnRHa療法の利点としては迅速に、非侵襲的に行えることであるが、副作用として更年期症状や骨量低下が挙げられる。しかしながらいずれも可逆的であり当科での使用経験ではGnRHa使用による重篤な副作用は経験されなかった。GnRHaの効果に影響を与える因子としては、原疾患、治療内容の性腺毒性の強度、年齢やAMH値などで示されるがん治療前の卵巣予備能などの関連が示されているが²⁾、今回の検討ではより具体的な年齢として30歳以上ではGnRHa療法により、月経再開率が改善する可能性が示唆された。

原疾患別の検討としてはこれまで主に乳癌と血液疾患の領域で複数のランダム化比較試験が報告されている。乳癌に対する報告では有用とする報告と、効果がないとする報告があるが、症例数が少ないので報告が多くその解釈は一定ではなかった^{6) 7) 8) 9) 10)}。それらの報告をまとめたmeta-analysisが報告されているが、早発卵巣不全の予防効果と妊娠率の上昇があると結論付けられている^{11) 12)}。一方で、血液腫瘍におけるGnRHa療法では複数の前向き試験での効果が否定されている^{13) 14)}。これらの結果を受けて、ASCOガイドラインではその効果は未知数として積極的推奨には至っていない⁴⁾。

治療内容の性腺毒性別の検討としては、TBIを行われた場合の月経再開率は極めて低いとされており、GnRHaによる卵巣保護も期待できないことが報告されている¹⁵⁾。今回の我々の検討でも月経再開率は0%であり、不可逆な妊娠性の障害が起こることを前提に他の妊娠性温存療法

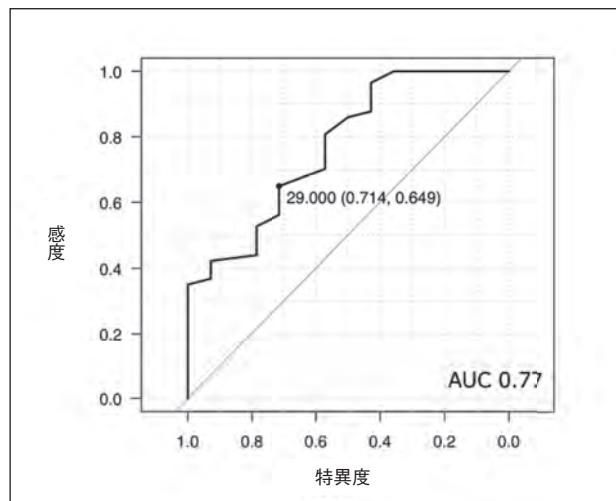


図2 年齢と月経再開についてのROC解析

の併用が望ましいと考える。また、化学療法の性腺毒性リスクも月経再開に大きく影響すると考えられる⁴⁾が、レジメン別ではなくASCOの示す性腺毒性リスク別に、GnRHaの効果を検討した報告は乏しい。今回の我々の検討ではリスク別に検討してもGnRHaの有用性を示すことはできなかった。特に性腺毒性が高い治療としてはCyAに代表されるアルキル化剤が挙げられ、後ろ向きではあるが、複数の検討でCyAに対するGnRHaの有用性が報告されている^{16) 17)}。そこで今回の検討では、CyAの使用に注目してGnRHaの有無により月経再開率を検討したが単独使用か他剤との併用かに関わらず有意な差は認められなかつた。しかしながらCyAの投与量が、GnRHa非投与群において多い傾向にあった。これは、GnRHa非使用群に免疫疾患患者が多いことによる影響が考えられる。本検討での免疫疾患患者の、CyA平均使用量が7104mgであるのに対して、その他の患者群では5100mg程度であった。

今回我々が着目した年齢別におけるGnRHaの有用性を検討した報告は少ない。Lambertiniらの乳癌におけるmeta-analysisでは、GnRHaによる月経再開率の差を40歳以上と、40歳未満に分けて検討されたが、どちらの群でもGnRHaの有用性がみられていた¹²⁾。一方で、血液疾患に対する前向きの検討は平均年齢が24-26歳程度であり、どの検討でもGnRHaの有用性は示せていない^{13) 14)}。今回の我々の検討では、年齢と月経再開についてROC解析を行うと、年齢は月経再開率を予測する因子であり、そのカットオフ値は29歳であった。この結果を元に、30歳以上の群と30歳未満の群に分けて、月経再開率の検討を行うと30歳以上の群で、GnRHaにより月経再開率の上昇がみられた。既報と我々の検討をまとめると30歳以上がGnRHaの特に有効な年齢層として想定さ

れる。GnRHaは①原始卵胞の誘導を直接抑制すること、②卵巣血流を一時的に低下させることで卵巣毒性を減らすと推定されているが²⁾、若年では化学療法後でも残存卵子数が多いため月経が再開しやすく、GnRHaの有無による差が現れにくい可能性が考えられる。実際、Demeestereらによるリンパ腫の化学療法に対する検討では、検討対象者の平均年齢は26歳であり、FSH値およびE2値はいずれも化学療法施行後も卵巣機能不全の基準に達していなかつた¹⁴⁾。

今回の我々の検討からは30歳以上の患者に対して化学療法を行うとき、GnRHaを併用することで早発卵巣不全のリスクを減らす可能性が示唆された。しかしながら本検討は後ろ向きの検討であり、いくつかの限界が挙げられる。まずは、GnRHa投与群、非投与群の治療時期に差があることである。GnRHaを使用されていない症例は、産婦人科へ未紹介例が多く、他科へ症例収集を依頼することが必要であった。血液内科・免疫膠原病内科から症例収集の協力が得られたが、2010年以前はほとんどが当科未紹介例であり、症例収集を電子カルテ上検索可能な2005年まで遡る必要があった。これは、当科が2010年に妊娠性温存療法を開始し、他科への周知を始めた事による影響と考えられる。しかしながら、当科未紹介で妊娠性温存に関する情報提供がなされていない症例が2010年以降も少数ながら存在することから今後さらなる啓蒙活動が必要と考えられる。次にGnRHa投与群、非投与群の疾患群に偏りがあることが挙げられる。これは、GnRHa非投与群の症例収集の協力が得られた血液内科、免疫膠原病内科を中心に検討を行ったことによるものである。原疾患ごとに早発卵巣不全のリスクが異なるという報告は存在しないが、今後広く協力を依頼し症例収集を行い、検討を行う必要があると考える。最後に月経再開の有無の検討が聞き取り調査であることが挙げられる。患者本人の記憶に頼っていることや、詳細な確認ができないため消退出血や破綻出血との区別が厳密には困難であること、基礎体温を併用しているケースが少ないなどが聞き取り調査の限界と考えられる。GnRHa非投与群は産婦人科へ紹介されていないケースがほとんどであり、その多くが月経についての記載が認められなかった。若年女性に化学療法を施行する場合、月経歴聴取が重要であることを周知していく必要があると考えられる。今後これらの点を適正化した上で症例数を増やし、年齢を層別化しGnRHaが最も効果的な年齢層の検討を前向きに行うことが望まれる。

引用文献

- 1) Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, et al. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*. 121(10) : 1532–9, 2015.
- 2) Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, et al. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Assist Reprod Genet*. 35(4) : 571–81, 2018.
- 3) Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod*. 11(8) : 1620–6, 1996.
- 4) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 36(19) : 1994–2001, 2018.
- 5) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48(3) : 452–8, 2013.
- 6) Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*. 306(3) : 269–76, 2011.
- 7) Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *Obstet Gynecol Surv*. 70(6) : 392–3, 2015.
- 8) Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 29 (17) : 2334–41, 2011.
- 9) Munster PN, Moore AP, Ismail-khan R, et al. Randomized Trial Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triptorelin for the Preservation of Ovarian Function During (Neo) Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *30(5) : 533–8, 2012.*
- 10) Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 121(1) : 78–86, 2013.
- 11) Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2(1) : 65–73, 2016.
- 12) Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 36(19) : 1981–90, 2018.
- 13) Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. 12(2) : 141–7, 2007.
- 14) Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: Final long-term report of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 34 (22) : 2568–74, 2016.
- 15) Cheng YC, Takagi M, Milbourne A, et al. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Oncologist*. 17(2) : 233–8, 2012.

- 16) Koga T, Umeda M, Endo Y, et al. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation after intravenous cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective inception cohort study. *Int J Rheum Dis.* 21(6) : 1287-92, 2018.
- 17) Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol.* 28(8) : 624-7, 2012.

—症例報告—

当院のがん患者に対する卵巣組織凍結保存

Ovarian tissue cryopreservation for cancer patients in our hospital

前沢 忠志¹⁾、武内 大輝¹⁾、阪本 美登¹⁾、寺田(吉川) 堅斗¹⁾、
赤阪 未来²⁾、池田 智明²⁾

Maezawa Tadashi¹⁾, Takeuchi Hiroki¹⁾, Sakamoto Mito¹⁾, Terada Yoshikawa Kento¹⁾,
Akasaka Miki²⁾, Ikeda Tomoaki²⁾

1) 三重大学医学部附属病院 産科婦人科

1) Department of Obstetrics & Gynecology Mie University Hospital

2) 三重大学医学部附属病院 薬剤部

2) Department of Pharmacy Mie University Hospital

抄録：

【目的】三重大学病院では2017年より日本産科婦人科学会の認可を受け、妊娠性温存目的の卵子・胚凍結、卵巣凍結を開始した。2019年8月末時点での9例の卵巣凍結を実施しており、当院は小児がん拠点病院である事から内5例が小児であった。白血病などの血液がん疾患は治療開始までの時間的猶予が短く、卵巣への転移の可能性もあるため、化学療法施行後に卵巣凍結を実施する事もあるが、凍結卵巣組織片へのがん細胞の混入の可能性は否定できず、大きな課題となっている。本研究では、当院でこれまで実施した卵巣組織片凍結の状況把握を目的に、年齢、原疾患、治療経過などによる卵巣組織片凍結数や、組織片の処置の際に回収される卵子の凍結保存の状況を後方視的に検討した。

【症例】2018年1月から2019年8月までの間、当院で9例の卵巣凍結を実施した。平均年齢は17.7歳であった。2例は白血病、1例は悪性リンパ腫のため化学療法施行後に凍結保存を行い、残りの6例は化学療法前に凍結保存を行った。

【結果】卵巣摘出手術の平均手術時間は57.9分であった。凍結した卵巣組織片は平均16.0片で、回収された卵子数は平均3.9個、成熟培養後成熟し凍結が可能となった卵子数は平均2.7個であった。白血病に対する化学療法を実施された2例からは卵子は回収できなかった。悪性リンパ腫は事前の化学療法が低リスクのABVD療法(ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンプラチニン、ダカルバジン)であり、3個の卵子を回収できた。化学療法開始前の6例のうち、4例は卵子が凍結保存できたが、2例はできなかった。8歳の児からは卵子が4個回収され、うち1個は成熟卵となり凍結した。

【考察】凍結卵巣組織片は融解後に腹腔鏡下にて自家移植を行い、生着後に妊娠を目指すが、手術の侵襲性が高いことや卵巣内へのがん細胞の混入の可能性などの問題がある。従って卵巣組織片凍結時に回収され、成熟培養後に凍結保存した卵子を用いた体外受精により妊娠できれば、上述のリスクを回避することができる。今回、初潮前の児から回収された卵子が成熟卵の卵子凍結保存ができた事から、今後は卵巣組織片凍結時にいかに多くの卵子を確保出来るかを検討する予定である。

キーワード：妊娠性温存、卵巣凍結、がん患者

緒 言

近年、がん治療の進歩に伴い、がんサバイバーが増加しているが、一方でがん治療後の性腺機能低下による不妊が増加している。2004年にDonnezらのグループが凍結卵巣組織片から体外受精児の出生を報告して以降¹⁾、2006年にヨーロッパではFertiPROTEKTが設立され、妊娠性温存療法が普及している²⁾。日本での卵巣組織片凍結は、日本産科婦人科学会が臨床研究としての実施を推奨して

いる事から、当院では2017年に院内医学系研究倫理審査委員会の承認を得てから日本産科婦人科学会より認可を受け、卵巣組織片凍結を開始した。加えて、2017年にがん治療学会より「小児、思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドライン2017年版」が発刊された事から、日本での卵巣組織片凍結は近年で急速に広まりつつある。

当院は小児がん拠点病院であるため、卵巣組織片凍結の対象となる小児患者が多く(9例中5例)、小児では対象

受付日：2019年10月31日／受理日：2019年11月11日

著者連絡先：前沢 忠志

三重大学医学部附属病院 産科婦人科：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174

E-mail : tada-m@clin.medic.mie-u.ac.jp

となる患者の病態に白血病などの血液がん疾患が多い。また小児患者の特徴として、化学療法までの猶予期間が短い事、性交経験のない者に採卵を行う難しさなど、妊娠性温存療法を選択する場合には卵巢凍結しか選択肢がないことが多い。しかし、卵巢組織片凍結は卵巢の摘出手術が必須となり身体への侵襲性が高い事に加えて、合併症等によるがん治療の開始の遅延は赦されない事から、慎重に適応を判断し、がん治療に影響を与えるくよう治療計画を立てていく必要がある。そこで本研究では今後の治療方針の参考とするため、これまで当院で行った卵巢組織片凍結の症例を、原疾患、治療経過などによる卵巢組織片凍結数や、処置の際に回収できた卵子数と成熟培養後の凍結保存卵子数などを後方視的に検討した。

症 例

2018年1月から2019年8月までに当院において、妊娠性温存療法目的で行った卵巢組織片凍結の症例9例を対象とした。患者年齢は、平均17.7歳(8～33歳)であった。6例が化学療法開始前に卵巢凍結を行い、3例は化学療法開始後に行った。当院では、15歳以上は産婦人科医が手術を担当し、15歳未満は小児外科医が手術を担当している。本研究は学内の倫理委員会の承認を受け行った。

方 法

卵巢摘出手術は腹腔鏡手術で行い、臍上よりopen法で腹腔内へポートを挿入した後に、ダイヤモンド型に3本のポートを挿入した。腹腔内を観察後、黄体囊胞や内膜症性囊胞などが無い状態の良好な卵巢を片側のみ摘出することとした。術者の立ち位置は患者の左側のため、両側の条件が同じ場合は操作がより簡便な右側の卵巢の摘出とした。

手術は、卵管采側より卵管と卵巢の間をクーパーで切離していく、出血した箇所をバイポーラにて止血した。片側卵巣を切離後に出血点をバイポーラにて止血した。卵巣は、EZ パースにて臍上の創より体外へ搬出した。卵巣切除面はインターフードを貼付し癒着防止を行った。

採取した卵巣は温生食に浸してクリーンベンチのある部屋へ移送し、処置を実施した。卵巣の処置法は、杉下らの方法で実施した。

- ①卵管付着部の熱損傷を受けた部分をトリミングする。
- ②トリミングされた部分より21Gの注射器を挿入し、卵胞液を吸引する。
- ③卵管付着部より切開を入れ、卵巣を開く。
- ④クーパーを使用し、髄質部分を取り除く。
- ⑤8mm角に卵巣を切離し、再度クーパーで髄質部分を取り除き、1mmの厚さにする。

- ⑥KITAZATO社製の凍結液でプロトコール通りに凍結処理を行う。
- ⑦クライオサポートに載せ、液体窒素に挿入し、凍結する。
- ⑧蓋をして、液体窒素のタンク内で保管する。

結 果

症例の内訳は、急性骨髓性白血病2例、悪性リンパ腫2例、乳癌2例、横紋筋肉腫1例、滑膜肉腫1例、チェディアック東症候群1例であった(図1)。乳癌症例2例と悪性リンパ腫1例以外は小児の症例であった。急性骨髓性白血病の2例と悪性リンパ腫の1例で、卵巣凍結前に化学療法が実施されていた。白血病の2例は、骨髓移植前の強化療法を実施された。悪性リンパ腫の1例は、ABVD療法を実施されたが治療効果不良で、BEACOPP療法(ブレオマイシン、エトボシド、ドキソルビシン、シクロフォスファミド、ドキソルビシン、プロカルバジン、プレドニゾロン)に移行する前に卵巣凍結を希望され実施したため、ABVD療法後の実施となった(表1)。

紹介元は、院内からの紹介が7例で、院外からが2例であった。

卵巣摘出手術の手術時間は、57.9分であった。産婦人科での手術時間は49分、小児外科での手術時間は89分であった(図2)。しかし、内視鏡挿入から卵巣摘出までの時間は、産婦人科が22.3分に対して、小児外科は28分と差はなかった。卵巣の摘出側は、執刀医が患者の左側に立つため、右側の摘出が多かった。

卵巣の凍結片数は、平均16片(9～25片)であった(表1)。その中の氷晶形成は、1回の凍結で1個あるかどうかであった。同時に採取出来た卵子は、平均3.9個(0個～20個)であった。卵子が獲得できたのは、9例中5例であった。化学療法を行った3例中2例は卵子獲得出来なかつたが、1例前治療がABVD療法であったためか、卵子獲得できた。

考 察

卵巣凍結はがん治療前の時間が限られている中で実施せねばならず、原疾患の状態によっては必ずしも実施出来るとは限らない。当院でも、卵巣凍結の説明後に手術予定をしたが、早急な化学療法開始の必要に迫られ実施を断念した症例もあった。その中で、原疾患の状態、治療開始のタイミング等により妊娠性温存療法の機会が得られ実施できた症例が9例である。

卵巣凍結は、卵巣へのがん細胞の混入があれば、将来的に移植が出来ないというリスクがある。血液疾患や全身への転移のある症例では、摘出した卵巣へのがん細胞の混入が否定できない。従って、当院では、Chungらの報告³⁾のように、白血病は化学療法を行い、寛解状態に至りが

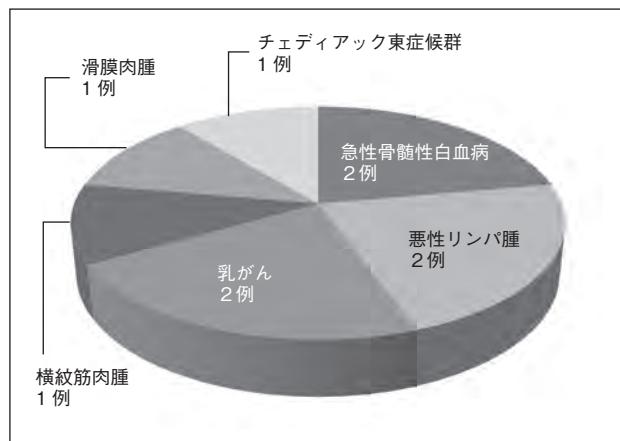


図1 卵巣凍結を実施した症例の内訳

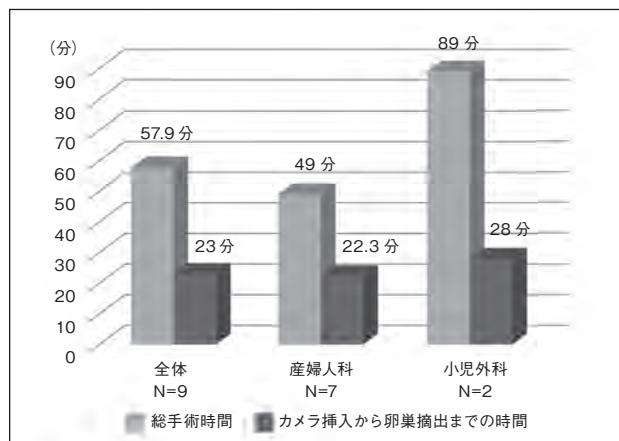


図2 当院での卵巣凍結手術時間の比較

表1 当院での卵巣凍結の症例

年齢	原疾患	採取側卵巣	凍結片数	卵子数	化学療法の有無
① 17	AML	右	14	0	化学療法後
② 24	悪性リンパ腫	右	20	3	化学療法後
③ 13	横紋筋肉腫	右	16	2	化学療法前
④ 13	AML	右	14	0	化学療法後
⑤ 18	チエディアック東	右	25	20	化学療法前
⑥ 8	肺滑膜肉腫	右	9	4	化学療法前
⑦ 31	乳癌	右	16	6	化学療法前
⑧ 31	悪性リンパ腫	左	13	0	化学療法前
⑨ 33	乳癌	右	17	0	化学療法前

※②の凍結前の化学療法はABVD療法

ん細胞の混入の可能性を低減した後に卵巣摘出術を行っている。加えて保存に使用しなかった部分については病理検査を行っており、現在までがん細胞の混入はない。

卵巣凍結は、手術による侵襲を伴うため、合併症により化学療法の開始が遅れるような事態になることを避けなければならない。これらの事情を考慮し、少なくとも化学療法開始の3日前には手術を完了するように日程を組むのに加え、合併症の発生に注意し他の手術よりも厳重に管理している。また、患者への侵襲性を考えると手術時間は短い方がよい。今回、手術時間の検討を行ったが、小児外科の執刀した手術時間が長い傾向にあった。手術ビデオを検証したところ、内視鏡カメラの挿入から卵巣摘出までの時間は産婦人科医の執刀の手術と比較しても差はなかった。そのため、小児であることの難しさであるポートの挿入や、卵巣摘出後の止血操作を慎重に行っていった結果だと考えられた。

卵巣摘出手術は、比較的合併症のリスクの低い手術である。もともと卵巣に病変のある患者は少なく、小児であれば手術の既往がないことが多い。Matthiasは合併症の発症率を、卵巣摘出時は0.2%、卵巣移植時では1.4%と

報告している⁴⁾。白血病は強化療法後であれば、白血球・好中球の低下により感染症の発症のリスクが高く、また血小板が低値の場合は出血のリスクを負う手術である。加えて、時間的猶予が無いため、合併症の発症を低減させるために手術操作や術後管理は慎重を必要とする。当院では、出血や感染による合併症は発生していないが、硬膜穿破による術後の頭痛が1例みられ、化学療法の開始が数日遅れた症例があった。

摘出した卵巣に関しては、10歳未満の小児の卵巣は小さい傾向にあり、また化学療法施行後は目視により卵胞が認められない若しくは小さい傾向にあった。しかし、凍結できた卵巣組織片数には大きな違いはなかった。これは、卵巣内部の卵胞により、卵巣全体の体積は大きいが、凍結する卵巣皮質の面積には変化がないためである。凍結手技は、KITAZATO社製の卵巣凍結保存液を用いてプロトコール通りに実施している。卵巣組織片の処理は髓質を切除し、各角が1mm以下になっていることを確認した後に凍結処理を行う。凍結用デバイスに収納可能な大きさに合わせるため、卵巣組織片を8mm角に細切する。この処理が不十分だと水晶形成の原因となり、将来使用でき

る卵巣組織片の個数が少なくなるため、トレーニングは欠かせない。当院では、定期的に牛の卵巣を使用して凍結処理のトレーニングを実施している。これまでのところ、水晶を形成した卵巣組織片は凍結処理1回あたり1片あるかどうかである。

卵巣組織片処置時に目視できる卵胞については穿刺し卵子を採取するが、卵子はその際の卵胞液内より採取できる場合と、卵巣組織片の処理の際に使用した培養液中から回収できる場合がある。このように回収された卵子は未成熟であるため、成熟培養を実施し、成熟すれば凍結保存を行う。凍結保存された卵子は、がん寛解後の将来に妊娠を考えた際に、融解し精子と受精させ、移植が可能な胚が得られる場合もあり、がん細胞の再移植の可能性が完全には否定できない卵巣組織片移植手術を行わずに済むと考えられる。当院では白血病の強化療法後では卵子獲得は困難であったが、ABVD療法後には卵子が回収できる場合が認められた。しかし、化学療法の影響を卵子が受けている可能性があり、化学療法後に獲得された卵子の将来的な有用性については今後の検討が必要である。

これまで当院では9例の卵巣凍結を実施したが、そのいずれも短期間での意思決定の後に行われた。化学療法前の短期間での決定であるため、妊娠性温存前に化学療法を開始しなければならない症例や原疾患の状態のために実施出来ない症例もあったが、臨床心理士や看護師、小

児においてはチャイルドライフスペシャリスト等からのサポートを受けながら患者は意思を決定し、化学療法前の限られた期間で妊娠性温存療法を実施してきた。妊娠性温存療法は、原疾患の治療に影響を与えないことが大前提であり、治療開始前のわずかな期間で意思決定から手術まで行わなければならない。今後も、がん治療医、コメディカルとの連携体制をより密接なものとし、円滑な情報提供を通じて妊娠性温存療法を行っていきたい。

引用文献

- 1) Donnez J, Dolmans MM, Demlyle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 364(9443) : 1405-10, 2004.
- 2) Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW: Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. Clin Med Insights Reprod Health. 13: 11-80, 2019.
- 3) Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirow D. : Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. Fertil Steril. 99(6) : 1534-420, 2013.
- 4) Matthias W et al. : Fertility protection:_complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. Reproductive Biomedicine online; 36(2018) : 188-196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198423#>

—症例報告—

医原性早発卵巣機能不全と診断された後に 排卵周期が再開した2例

Resumption of spontaneous ovulatory cycle after the diagnosis of iatrogenic primary ovarian insufficiency: a report of two cases

村上 直子、北島 道夫、梶村 慈、原田 亜由美、松本 加奈子、
北島 百合子、三浦 清徳

Murakami Naoko, Kitajima Michio, Kajimura Itsuki, Harada Ayumi, Matsumoto Kanako,
Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori

長崎大学病院産婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University Hospital

抄録： 化学療法や放射線治療の後に早発卵巣機能不全を呈した例の中には、長期間の無月経を経て排卵周期が回復する例が存在する。今回、造血幹細胞移植後に排卵周期が再開した1例と、骨盤照射に伴う医原性卵巣機能不全を呈したのちに自然妊娠した1例を経験したので報告する。

症例1：31歳。28歳時に自然妊娠し第1子を経産分娩した。30歳時に急性リンパ性白血病と診断され、造血幹細胞移植を計画された。移植前に当科へ紹介され、妊娠性温存処置を希望したが時間的猶予がなく施行できなかつた。強度減弱前処置を施行され、移植後に不定期な少量の不正出血を数回認めたのち無月経となつた。移植後7ヶ月のFSHは65.27mIU/mL、AMHは0.02 ng/mL未満であり、医原性早発卵巣機能不全と診断され、ホルモン補充療法を開始された。2周期施行後に卵胞発育を認め、移植後1年5ヶ月の血中AMHは0.25 ng/mLに回復し自然排卵も確認した。挙児希望があつたが、社会的理由により経過観察していたところ、移植後1年9ヶ月時に再発し、その後原病死した。

症例2：31歳、未妊娠。21歳時に脊髄粘液乳頭状上衣腫を発症し、初回治療後寛解したものの25歳時に再発した。未婚のため、治療開始前に他院で未受精卵子凍結を施行された。子宮付属器領域を含む放射線治療を施行され、卵巣の被曝線量は卵巣傷害の閾値を超えていた。治療完遂後に無月経となり、血中AMHは0.1 ng/mL未満のため医原性早発卵巣機能不全と診断された。ホルモン補充療法を開始されたが、服薬コンプライアンスは不良で受診も不定期だった。その後結婚し、医原性卵巣機能不全の診断から約5年後に消退出血が遅れた際に妊娠反応検査を施行し、陽性を確認した。しかし、不正出血が持続し胎嚢が確認できないまま化学流産した。その後他院で融解未受精卵子を使用した顕微授精・胚移植を施行され、現在妊娠継続中である。

医原性早発卵巣機能不全と診断した例の中には、まれではあるが排卵周期が再開する例があることに留意し、ホルモン補充療法を行う場合には服薬コンプライアンスと性器出血を確認しながらフォローする必要がある。

キーワード：医原性早発卵巣機能、強度減弱前処置、放射線療法、卵巣機能の回復、ホルモン補充療法

緒 言

シクロホスファミドやメルファランなどのアルキル化剤を用いた化学療法や性腺を照射野に含む放射線療法は、治療後の医原性早発卵巣機能不全の高リスクであるが、小児やadolescent and Young adult (AYA) 世代において、造血幹細胞移植の前処置として、性腺毒性の少ない薬剤を選択し使用量を減量した強度減弱前処置が選択された場合、医原性早発卵巣機能不全のリスクが低減したという報告や、早発卵巣機能不全を呈したのちに月経周期が再開し生児を

獲得したという報告がある¹⁾²⁾。一方、性腺を照射野に含んだ放射線療法後の卵巣機能の回復に関する報告は少ない。

医原性の早発卵巣機能不全と診断した場合、禁忌でなければホルモン補充療法が導入されることが多い。その際に、服薬コンプライアンスと消退出血や不正出血の有無を確認することは、副作用や婦人科悪性腫瘍の早期発見に重要であるだけでなく、まれではあるがホルモン補充療法中の排卵周期の再開や妊娠の有無を確認するうえでも重要であろう。

今回、急性リンパ性白血病に対する造血幹細胞移植の前処置に強度減弱前処置を施行され、早発卵巣機能不全

を呈した後に排卵周期が再開した1例と、再発脊髄粘液乳頭状上衣腫に対する放射線治療後に早発卵巣機能不全となり、ホルモン補充療法中だったが妊娠した1例を経験したので報告する。

症例 1

31歳、既婚。1妊1産(28歳時に自然妊娠、経産分娩)。月経歴：初経11歳、月経周期は不順で、月経困難症なし。既往歴：26歳時に甲状腺がんの診断で甲状腺右葉切除術を施行されたが、無再発で経過観察中だった。

原疾患の現病歴：29歳時に頸部リンパ節腫大を指摘され、その後、発熱と体重減少が出現した。精査の結果、T細胞性急性リンパ性白血病と診断され、30歳時に精査・加療目的に当院血液内科に入院した。

原疾患の治療内容：JALSG ALL-TAA/T-ALL-211-Uが選択され、prophaseにメトトレキサートとプレドニンおよびシタラビンを髄注された。寛解導入療法および地固め療法として、デキサメタゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、L-アスパラギナーゼ、シクロホスファミド 1.6 g/body の全身投与と、シタラビンおよびメトトレキサートの髄注投与を施行された。地固め療法終了時に薬剤性肝機能障害を呈していたため、血液内科主治医より骨髄破壊的前処置では移植後の肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群の発症や治療関連死亡率の上昇が懸念されること、一方で強度減弱前処置では再発リスクが上昇することを説明された。全身状態を考慮し、造血幹細胞移植の前処置には強度減弱前処置を行う方針とされた。

妊娠性温存処置の選択：造血幹細胞の移植前に妊娠

性温存の相談のため当科へ紹介された。本人と夫へ、①造血幹細胞移植に伴う前処置により不可逆的な卵巣機能不全を呈する可能性があること、②妊娠性温存処置の方法として胚凍結が挙げられるが、調節卵巣刺激に約2週間を要するため造血幹細胞移植までの時間的猶予がないこと、③卵巣機能保護を目的としたGnRH a製剤の投与が考慮されるが、薬剤性肝機能障害を伴うため困難であること、④造血幹細胞移植の前処置には強度減弱前処置が選択される予定であり、卵巣機能が回復する例があるため移植後も卵巣機能を定期的に評価していくことを説明し、経過観察の方針とした。

原疾患の治療後の経過：造血幹細胞移植の前処置は強度減弱処置を選択され、フルダラビン 30 mg/m² (288 mg/body) およびメルファラン 40 mg/m² (128 mg/body) の投与と全身照射 (total body irradiation; TBI) 2 Gy/lfr を施行された。造血幹細胞移植後、軽度の急性移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) が生じたが、慢性GVHDは合併しなかった。移植後2ヶ月頃まで不定期な少量の出血を認めたが、その後は続発性無月経となり、移植後7ヶ月目に当科を再診した。高ゴナドトロピン血症 (FSH 65.27 mIU/mL, LH 60.95 mIU/mL) と血清AMH低値 (0.02 ng/mL) により、医原性早発卵巣機能不全が疑われ、確定診断のために3ヶ月後に再検し、再度高ゴナドトロピン血症であればホルモン補充療法(hormone replacement therapy, HRT)を導入する方針とした。移植後9ヶ月目に月経様の性器出血があったものの、移植後10ヶ月目の血液検査でも高ゴナドトロピン血症が持続していたため、HRT(E2貼付剤 0.72 mg/隔日+ジドロゲステロン 10mg/日×14日間)を導入した(図1)。

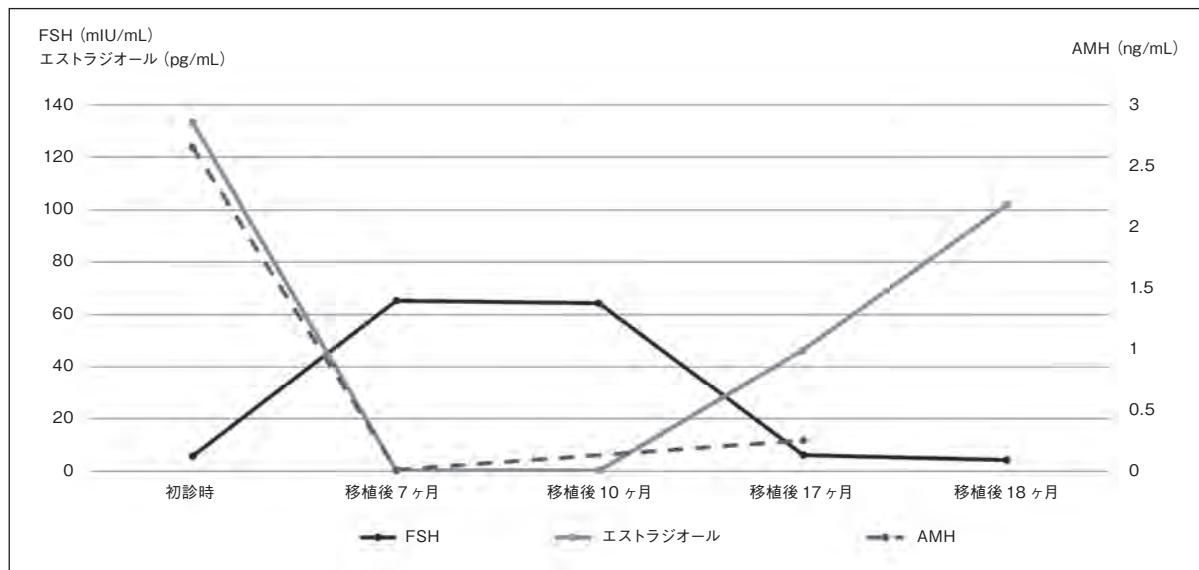


図1 症例1のホルモン値の推移

表1 症例2のホルモン値の推移

	初診時（初回治療から3ヶ月後）	再診時（初回治療から約5年後）
FSH (mIU/mL)	167.8	122.0
E2 (pg/mL)	< 5.0	< 5.0
AMH (ng/mL)	< 0.2	< 0.01

HRT 1周期施行時の消退出血では出血過多と出血時の強い疼痛を認め、2周期目施行時は消退出血が遷延したため、器質的疾患の精査目的に経腔超音波検査を施行したところ、径18 mmの発育卵胞と内膜の発育が認められた。排卵周期が再開している可能性があるため、HRTを中止して経過観察したところ、移植後1年1ヶ月で月経が再開し、以降、周期的な排卵が認められた。移植後1年5ヶ月でのFSHの基礎値は6.05 ng/mLで、血清AMHは0.25 ng/mLであった。挙児希望があったが、出産・育児に関する家族からのサポート状況および経済的理由により経過観察していたところ、移植後1年9ヶ月時に縦隔リンパ節に再発し、その後原病死した。

症例2

26歳、初診時未婚、未妊娠。月経歴：初経12歳、周期28日型で順、月経困難症なし。既往歴：5歳に喉頭外傷のため喉頭形成術を施行された。

原疾患の現病歴：21歳時に両下肢痛が出現し、精査の結果、脊髄腫瘍の診断で手術を施行され脊髄粘液乳頭状上衣腫と診断された。その後経過観察されたが25歳時に腰痛が出現し、S2-3と仙骨脊柱管内に再発病変を指摘された。L1上縁から尾骨までの放射線療法を予定され、子宮・付属器も照射野に含まれていた。

妊娠性温存処置：放射線療法の開始前に他院で未受精卵子5個を凍結された。

原疾患の治療内容：L1上縁から尾骨までを照射範囲とし、総線量は54 Gy/27 fr.だった。L1上端～尾骨には46 Gy/23 fr.、仙骨脊柱管には8 Gy/4 fr.が照射された。治療中に患者自身が治療医に対して妊娠性温存の希望を伝えたところ、すでに子宮・付属器領域には26Gy/13 fr.が照射されており、残りの28 Gy/14 fr.は子宮・付属器が照射野外となるよう計画を変更された。この際、右卵巣を照射野外にすることは可能だったが、左卵巣を照射野外にすることは困難であり、治療終了時の計算上の右卵巣平均被曝線量は16.6Gy、左卵巣平均被曝線量は25.2Gy、子宮は16.4 Gyだった。

原疾患の治療後の経過：26歳時(原疾患治療終了後3ヶ月)に、医原性卵巣機能不全の精査目的に当科へ紹介された。続発性無月経であり、高ゴナドトロピン血症(FSH

167.8 mIU/mL、LH 70.2 mIU/mL)および血清AMH低値(< 0.2 ng/mL)が認められた。医原性早発卵巣機能不全と診断し、HRT(結合型エストロゲン 1.25mg/日 21日間+ジドロゲステロン 10mg/日 7日間)を導入した。消退出血を確認し、当科でHRTを2年5ヶ月間施行したが、受診は不定期だった。当院が遠方のため近医へ転医したが、近医への受診も不定期で、服薬コンプライアンスは不良だった。

その後結婚し、31歳時に予定の消退出血が発来しなかつたため、市販の妊娠反応検査を施行し陽性を確認した。近医を受診したが胎嚢が確認されないまま、不正出血が増加した。尿中hCGは低下傾向を呈し、化学流産と診断された。

流産後に当科へ再紹介されたが、高ゴナドトロピン血症(FSH 122.0 mIU/mL、LH 64.6 mIU/mL)と血清AMH低値(< 0.01 ng/mL)だった(表1)。他院に凍結未受精卵子があることから、未受精卵子融解・顕微授精・胚移植による妊娠を勧めた。2回目の胚移植で妊娠し、現在妊娠継続中である。

考 察

2013年に米国臨床腫瘍学会(The American Society of Clinical Oncology: ASCO)が公表した化学療法および放射線療法の性腺毒性に関するリスク分類によると、白血病への造血幹細胞移植の前処置におけるアルキル化剤投与と全身放射線照射および成人女性における脊髄腫瘍に対する6 Gyを超える全腹部あるいは骨盤放射線照射は、ともに治療後の無月経の高リスク(> 70%)に分類される³⁾。

従来の移植前処置は、シクロホスファミドやブスルファン、メルファランを使用した大量化学療法や、単回照射で5 Gy以上、分割照射で8 Gy以上の全身放射線照射(total body irradiation: TBI)で構成され、この前処置を用いた移植は「骨髄破壊的移植/フル移植」と称される。高頻度に早発卵巣機能不全を呈し、重度の汎血球減少に起因する感染症・敗血症などの合併症のリスクも高い。一方、前処置に関連する合併症を軽減するために開発された強度減弱前処置は、フルダラビンとアルキル化剤を併用した化学療法と単回照射で5 Gy未満、分割照射で8 Gy未満のTBI、もしくは低用量(≤ 4 Gy)のTBIで構成され、

強度減弱前処置を用いた移植は「骨髓非破壊的移植／ミニ移植」と称される⁴⁾。

フル移植において、シクロホスファミド 120mg/kg + TBI 9.20 ~ 15.75 Gy を施行された144例中、9例で卵巣機能が回復し、移植後7年時までに正常卵巣機能が回復する確率は0.24であるという報告がある⁵⁾。一方、ミニ移植では、小児では14例中5例のみが早発卵巣機能不全を呈し、それらのうち2例は後に自然月経が再開したという報告がある¹⁾。また、ミニ移植を施行された40歳未満女性11例においては、全例が移植後に無月経を呈し、多くの例で血清AMHが検出感度未満となつたが、8例で月経が再開し、AMHの回復が認められた5例のうち2例が妊娠したという報告もある⁶⁾。さらに、19歳でミニ移植を施行され早発卵巣機能不全を呈したが、移植後8ヶ月に自然妊娠し生児を得たという報告もある²⁾。一方、慢性GVHDの発症も造血幹細胞移植後の性腺機能に関与する。慢性GVHDを発症した例では発症しなかつた例に比べ有意に卵巣体積が小さく、FSHも有意に高値で、エストラジオールも有意に低値だったという報告がある⁷⁾。症例1も31歳でミニ移植を施行され早発卵巣機能不全を呈したが、慢性GVHDは合併せず、移植後1年1ヶ月で排卵周期が再開した。

しかしながら、ミニ移植では抗腫瘍効果も弱くなるため、フル移植より再発しやすい可能性が指摘されている⁴⁾。症例1は寛解状態で移植を計画されたが、薬剤性肝機能障害を合併しており、ミニ移植が施行された。移植後1年9ヶ月で縦隔リンパ節に再発し、その後原病死した。性腺機能低下などの移植に伴う合併症の軽減が可能であっても、寛解の有無や腫瘍量など原疾患の状態に応じた移植法を選択すべきで、ミニ移植を選択する際には再発リスクを伴うことを念頭におくだけでなく、十分にインフォームド・コンセントを行う必要がある。

一方、閾値を超えた放射線照射に起因する卵巣機能不全が回復したという報告はほとんど認められない。卵子は成熟過程により放射線感受性が異なり、原始卵胞または成熟卵胞が最も放射線感受性が低く、発育卵胞では放射線感受性が高い。原始卵胞も閾値を超える線量を被曝すると、成熟阻害や細胞死が生じ、永久不妊となる。線量だけでなく被曝時の年齢によっても卵子の放射線感受性は異なるとされ、年齢を考慮した卵巣機能不全を呈する可能性がある照射線量は、15歳では平均16 Gy、30歳では平均12 Gyと報告されている⁸⁾。また、放射線被曝は顆粒膜細胞や間質組織の損傷を介して、妊娠性に影響を与える可能性も示唆されている⁹⁾。症例2では、25歳時に推定値で右卵巣に16.6Gy、左卵巣に25.2Gyを照射されている。両側卵巣とも閾値を超えて照射されており、治療後に医原性早発卵巣機能不全を呈した。ホルモン補充療法を開始されたが、服薬コンプライアンスは不良で受診も

不定期であり、性器出血の状況を正確に確認することはできなかつた。流産後のホルモン検査では再度早発卵巣機能不全を呈していたことから、閾値を超える放射線量にも耐性を持つ、ごくわずかに残存した原始卵胞が偶発的に発育し、妊娠に至つたと推測された。

服薬コンプライアンスが不良で受診も不定期な例では、定期的な消退出血がない場合や不正出血が持続する場合にその原因の判断に苦慮する。服薬コンプライアンスを確認して正しい服用を促すことは、通常と異なる出血症状への患者自身の注意を喚起し、排卵周期再開の判断にも有用であると考えられる。HRT開始時に十分に説明し、服薬コンプライアンスの重要性に対する患者の理解を深めることが望ましいと考えられる。

結 語

医原性早発卵巣機能不全と診断した例の中には、まれではあるが排卵周期が再開する例があることに留意し、ホルモン補充療法を行う場合には服薬コンプライアンスと性器出血の状況を確認しながらフォローする必要がある。また、がん・生殖医療においては「原疾患の治療が第一優先」であり、原疾患の治療法はこの原則を念頭において選択されるべきであろう。

(本論文の要旨は第9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

- Komori K, Hirabayashi K, Morita D, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults given 8-Gy total body irradiation-based reduced-toxicity myeloablative conditioning. *Pediatr Transplant.* 23(3) : e13372. 2019.
- Faraci M, Matthes-Martin S, Lanino E, et al. Two pregnancies shortly after transplantation with reduced intensity conditioning in chronic myeloid leukemia. *Pediatr Transplant.* 20(1) : 158-61, 2016.
- 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) : 2500-2510, 2013.
- 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会(編)。移植前処置、造血細胞移植学会ガイドライン第2巻。医薬ジャーナル社。2015。
- Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol.* 6: 813-8, 1988.
- Nakano H, Ashizawa M, Akahoshi Y, et al. Assessment of the ovarian reserve with anti-Müllerian hormone in women who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens or myeloablative regimens with ovarian shielding. *Int J Hematol.* 104(1) : 110-6, 2016.

- 7) Tauchmanovà L, Selleri C, De Rosa G, et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Hum Reprod.* 18(7) : 1410-6, 2003.
- 8) Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1; 62: 738-44, 2005.
- 9) Kimler BF, Briley SM, Johnson BW, et al. Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt stromal changes. *Reproduction.* 155: 553-562, 2018.

一報告一

がん・生殖医療におけるサイコソーシャルケア： 2019年までの動向

A review of oncofertility psychosocial care studies

小泉 智恵^{1) 2)}、安宅 大輝^{1) 3)}、拝野 貴之^{1) 4)}、山本 志奈子^{1) 5)}、橋本 知子^{1) 6)}、
稻川 早苗^{1) 4)}、奈良 和子^{1) 7)}、片桐 由起子^{1) 3)}、杉下 陽堂^{1) 5)}、鈴木 由妃^{1) 5)}、
中嶋 真理子^{1) 5)}、牧野 さくら^{1) 4)}、楠原 淳子^{1) 4)}、湯村 寧^{1) 8)}、星 るり子^{1) 8)}、
笠原 佑太^{1) 4)}、菊地 盤^{1) 9)}、高見澤 聰^{1) 10)}

Tomoe Koizumi^{1) 2)}, Daiki Atagi^{1) 3)}, Takayuki Haino^{1) 4)}, Shinako Yamamoto^{1) 5)}, Tomoko Hashimoto^{1) 6)},
Sanae Inagawa^{1) 4)}, Kazuko Nara^{1) 7)}, Yukiko Katagiri^{1) 3)}, Yodo Sugishita^{1) 5)}, Yuki Suzuki^{1) 5)},
Mariko Nakajima^{1) 5)}, Sakura Makino^{1) 4)}, Atsuko Kusuhara^{1) 4)}, Yasushi Yumura^{1) 8)}, Ruriko Hoshi^{1) 8)},
Yuta Kasahara^{1) 4)}, Iwaho Kikuchi^{1) 9)}, Satoru Takamizawa^{1) 10)}

1) 日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会

1) The Japan Society of Fertility Preservation, The committee of Psychosocial care

2) 獨協医科大学

2) Dokkyo Medical University School of Medicine

3) 東邦大学大森医療センター

3) Toho University Ohmori Medical Center

4) 東京慈恵会医科大学

4) The Jikei University School of Medicine

5) 聖マリアンナ医科大学

5) St. Marianna University School of Medicine

6) IVF なんばクリニック

6) IVF Namba Clinic

7) 龜田総合病院

7) Kameda Medical Center

8) 横浜市立大学附属市民総合医療センター

8) Yokohama City University Medical Center

9) メディカルパーク横浜

9) Medical Park Yokohama

10) 杉山産婦人科新宿

10) Sugiyama Clinic Shinjuku

抄録：

【目的】がん・生殖医療において多職種がどのようにサイコソーシャルケアをおこなっているかについて明らかにすることを目的とした。

【方法】方法1：概要を把握するために最近10年のレビュー論文を対象に探索的なレビューをおこなった。方法2：日本がん・生殖医療学会におけるサイコソーシャル委員会の活動から日本のサイコソーシャルケアのニーズを検討した。

【結果】結果1：PubMed、Web of Scienceを用いて検索し最終的に12件の論文が抽出された。サイコソーシャルケアのテーマは、妊娠性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援、妊娠性の情報提供、意思決定、がん患者の妊娠性に関する心理とニーズであった。結果2：日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会は2013年に設置され、多職種で構成されている。日本のがん・生殖医療における心理社会的な課題として次の4

点で実践活動、研究活動をおこなった；(1) 見守りチェックリストと意思決定との関連研究、(2) 妊孕性温存の医療情報提供のあり方研究、(3) 看護師間情報提供のあり方、(4) 妊孕性温存に関する費用提示のあり方。

【結論】今後の課題として、研究の質を高めること、そのための研究デザインの改良が考察された。

キーワード：サイコソーシャルケア、心理社会的支援、多職種、妊娠性温存、レビュー

緒 言

サイコソーシャルケア (Psychosocial care : 心理社会的ケアとも訳される) とは、患者の置かれた社会状況、対人関係、心情に配慮したケアを意味する。その起源は、心理学のEric Ericson が人間の心理面だけでなく対人関係や社会環境などを含めた社会的な視点から生涯発達を述べたときに“心理社会的”と表出されたことによると言われる。その後、様々な領域で“サイコソーシャル”という用語がそれぞれの文脈で使用されてきた(例えはunicef¹⁾)。WHOはAIDSのトピックスで“サイコソーシャル”という用語を多用し、心理的、社会的問題に対するサイコソーシャルサポート (Psychosocial support) の必要性を述べた²⁾。そこで用いられたサイコソーシャルサポートの具体的な内容は、1) 情報に基づいた決定をすること、2) 病気により良く対処すること、3) 差別に対してより効果的に対処すること、4) 病院、診療所、在宅ケア環境などの既存の医療従事者が基本的なサイコソーシャルサポートを提供できること、5) 勤務前および勤務中のサイコソーシャルサポートのトレーニングが看護師およびその他の医療従事者にとって重要であること、と説明された。

“サイコソーシャル”という用語は、心理支援専門職に限らず医学、社会科学の研究者や幅広い援助職に使用されているのも特徴の1つである。オーストラリア政府は、サイコソーシャルケアをがん臨床における6つのベストプラクティスの1つであると位置付け、総合診療医、腫瘍専門医、看護師、ソーシャルワーカー、心理士、精神科医、理学療法士、作業療法士など多職種向けのがん患者のサイコソーシャルケアのガイドラインを2014年に提供した³⁾。また、ヨーロッパひと生殖学会(ESHRE)は生殖医療に携わる全職種が知り提供すべき患者の置かれている治療のフェーズとニーズに合わせたサイコソーシャルケアのガイドラインを提供した⁴⁾。このガイドラインは日本生殖心理学会が翻訳し公開準備中である。このように世界的にみてもサイコソーシャルケアは多職種が実施するという概念が普及してきた。

がん・生殖医療におけるサイコソーシャルケアの研究・実践は、どの程度進んでいるのであろうか。2013年ASCO改訂ガイドラインは、すべての医療者ががん治療開始前にがん患者と妊娠性温存について話し合うことを推奨し、多職種ががん・生殖医療に関わることが望ましいと提示したが、研究面、実践面でサイコソーシャルケアはど

の程度進んでいるかを調べるために、本論文では、多職種がどのようにサイコソーシャルケアをおこなっているかについて明らかにすることを目的とした。具体的には、次の2つの研究をおこなった；研究1) 世界的な概要を把握するために最近10年のレビュー論文を対象に探索的なレビュー、研究2) 日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会の活動。

方 法

研究1

レビューの目的は、がん患者の妊娠性温存に関するサイコソーシャルケアとして取り扱われるテーマを明らかにすることであった。2009年から2019年に発行されたレビュー論文のうち、「妊娠性温存(fertility preservation, oncofertility)」「がん(cancer)」「サイコソーシャル(psychosocial, psycho social)」が含まれる文献を検索した。論文データベースは、PubMed、Web of Science を用いた。

研究2

サイコソーシャルケア委員会は、2013年3月に発足した。現在は、多職種がそれぞれの職種でできるサイコソーシャルケアを実現できること、職種に特有の場面や職務の中でできるサイコソーシャルケアの工夫、多職種・多診療科・多施設連携の中でできるサイコソーシャルケアの工夫を明らかにし、広く普及させて全国的にケアの向上をめざすこと、どの職種も職種・現場に合ったサイコソーシャルケアを見出すことをゴールとして、研究、実践・診療、教育研修の活動をしている。

活動実績としては、がん・生殖医療におけるサイコソーシャルケアに関する教育研修を定例委員会で企画、運営、実施討議した。2014年、2015年、2017年にはAYA世代の妊娠性温存のサイコソーシャルケアに関するシンポジウムを開催し、各会100人以上の医療者が参加した。

本論文では現在取り組んでいる下記4つの実践活動、研究活動を記述した。(1) 見守りチェックリストと意思決定との関連研究、(2) 妊孕性温存の医療情報提供のあり方研究、(3) 看護師間情報提供のあり方、(4) 妊孕性温存に関する費用提示のあり方。

結 果

研究1

データベースの検索をおこなったところ、PubMedで33件、Web of Scienceで34件を抽出した。それらを合わせ、重複文献を除いたところ52件となった。タイトルとアブストラクトで目的に合致しなかった40件を除いた。その理由は、論文の主題ががん治療そのものやがん治療の妊孕性への影響(22件)、がん患者・サバイバーの心理社会状況(15件)

が大半を占めた。そこで、最終的に抽出された12件⁵⁾⁻¹⁶⁾を精読した(表1)。

12件の論文についてサイコソーシャルケアのテーマとして大別したところ、妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援(5件⁵⁾⁻⁹⁾)、妊孕性の情報提供(2件^{10),11)})、意思決定(4件¹¹⁾⁻¹⁴⁾)、がん患者の妊孕性に関する心理とニーズ(2件^{15),16)})という4つが見出された(一部重複あり)。

妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援の研究では、医療者の職種が医師、医師・看護師に

表1 2009-2019年におけるがん・生殖医療のサイコソーシャルケアに関するレビュー論文一覧

番号	テーマ	筆頭著者名	論文名	雑誌名	巻・号・ページ	レビュー方法
1	妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援	Deshpande NA.	Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review	Cancer	2015; 121 (22) : 3938-47	システムティックレビュー
2	妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援	Lawson AK.	Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients	J Psychosoc Oncol	2015; 33 (4) : 333-53	ナラティブレビュー
3	妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援	Logan S.	Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review	Psycho-oncology	2018; 27 (3) : 748-56	システムティックレビュー
4	妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援	Anazodo A.	How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care	Human reproduction update	2019; 25 (2) : 159-79	システムティックレビュー
5	妊孕性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援	Logan S.	The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients	Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica	2019; 98 (5) : 583-97	システムティックレビュー
6	妊孕性温存の情報提供	Goncalves V.	Review of fertility preservation issues for young women with breast cancer	Human Fertility	2016; 19 (3) : 152-65	ナラティブレビュー
7	妊孕性温存の情報提供、意思決定	Benedict C.	Fertility preservation and cancer: challenges for adolescent and young adult patients	Current opinion in supportive and palliative care	2016; 10 (1) : 87-94	ナラティブレビュー
8	妊孕性温存の意思決定	Daly C.	A review of factors affecting patient fertility preservation discussions & decision-making from the perspectives of patients and providers	European journal of cancer care	2019; 28 (1) : e12945-e	システムティックレビュー
9	妊孕性温存の意思決定	Jones G.	What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? Human Reproduction Update	Human Reproduction Update	2017; 23 (4) : 433-57	システムティックレビュー
10	妊孕性温存の意思決定	Wang Y.	Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients	Psycho-oncology	28 (3), 459-467	システムティックレビュー
11	がん患者の妊孕性に対する支援ニーズ	Logan S.	A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age	Psycho-oncology	2018; 27 (2) : 401-9	システムティックレビュー
12	がん患者の妊孕性に関する心理とニーズ	Logan S.	Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care	Psycho-oncology	2019; 28 (1) : 22-30	システムティックレビュー

よる医療相談や情報提供を中心に扱うもの⁷⁾⁸⁾、心理職による心理カウンセリングを扱うもの⁵⁾⁶⁾、医療者全般を取り扱うもの⁹⁾があった。結論を概観すると、妊娠性温存の医療相談を受けることで、知識が増大し、理解が深まり、満足感が高まり、決定葛藤が減ったことが示された一方で、情報提供によって不安や悲しみ、動搖に陥る患者がいたことも報告された。

意思決定については、意思決定の相談のプロセスで十分な時間が当たられなかつた、すべての質問をたずねる機会がなかつた、意思決定において相談担当者から支援されたと感じなかつた、すべての適用の選択肢が相談で議論されなかつた、選択肢のメリットとデメリットがはつきりと説明されなかつたといった状況であると、意思決定の葛藤や後悔が生じやすいことが示された。こうしたことから、患者一医療者コミュニケーションを十分に丁寧におこなうこと、意思決定にオタワ意思決定支援ツールなど確立した質の高い方法を用いること、意思決定支援ツール(Decision Aid)を使うことが良いと考察された。情報提供については、前出の意思決定と同様、知識と理解が促進されたと報告された。また、情報提供によって不安が増悪するがあるため、不安時の心理対処が必要とされることが述べられた。

がん患者の妊娠性に関する心理とニーズ研究では、がん診断で心理的に不安が強くなり、抑うつ感情が引き起こされている状態で妊娠性喪失可能性も伝えられるので、さらに衝撃や精神症状を増悪させることが報告された。他方で、妊娠性についての情報によって理解が深まれば精神的に落ち着き、前向きな対処につながりやすいことも報告された¹⁴⁾。このように調査時期の違いで心理やニーズが異なることが示された。

いずれの論文においても、研究の歴史が浅いので実践活動の標準型となるものはまだ開発段階であつて、現状としては質的研究が多い、研究参加者数が多くない、非曝露群やコントロール群を設定しない、ランダム化していない、実践活動やパイロット調査が多い、などから研究の質が高くなかったという限界が報告された。

研究2

(1) 見守りチェックリストと意思決定との関連研究

若年がん患者にとってがん診断からがん治療開始までの短期間に妊娠性温存をするかどうか意思決定をする必要があるにもかかわらず、将来の仕事や生活、結婚、妊娠、出産など不確定要素が多いために精神的に不安定になりやすく意思決定葛藤が強くなりやすく決定困難に陥りやすいという状況が国内外で発生している。そのため、がん診断時、妊娠性に関する相談開始時から精神状態を把握し、適切なサイコソーシャルケアを提供しながら妊娠性温存について意思決定をおこなうことが望ましい。このような診療プロセスはスクリーニング・トリアージプログラムと言われ、がん医

療において広く認識されている。NCCNガイドラインは、がん診断時期の不安や精神症状の増悪をスクリーニングし、予防・対処しながらがん医療を進めること、外来や病棟でメンタルヘルスのスクリーニングをおこない、速やかに適切な支援につなげることという医療体制を推奨している¹⁷⁾。日本においてもこのようなプログラムを実施することが、がん診療連携拠点病院の認定要件の1つとなっている。そこで、がん・生殖医療においても上述したようなスクリーニング・トリアージプログラムが有効かどうかを検討し、妊娠性温存の意思決定に必要なスクリーニング法、トリアージとしての支援プログラムを開発する必要がある。

そのための取り組みとして、まず若年成人がん患者が妊娠性温存のための外来初診から意思決定時点までの精神症状を把握すること、精神症状が意思決定過程での障害になっているかどうか検討することを、短期縦断観察研究によって明らかにする。実施施設の倫理委員会による承認を得て、多施設合同研究として着手している。

(2) 妊娠性温存の医療情報提供のあり方研究

先行研究において、妊娠性温存の医療情報を患者に伝える際に患者の状況に依存することがあること、冊子やwebなど意思決定支援ツールを用いた医療情報提供と意思決定に効果が見られることから、医療情報提供のあり方について検討をおこなっている。『患者や家族が妊娠性温存治療について正しい情報を持ち、その選択肢を最終的に自己決定できているかどうか』に注目し、具体的には①通常診療時に日本がん・生殖医療学会が作成したパンフレット(女性版、男性版)を用いて情報提供を実施し、その後診療録の医師記録、看護記録および病状説明用紙からその内容や患者の理解度、意思決定の過程、意思決定に要する期間、転帰を観察し、がん・生殖医療における情報提供の在り方について検討をおこなっている。加えて、②現状把握のため、院内がん登録室データより妊娠性温存治療の対象と考えられる患者の診療録を参照し、妊娠性に関する記録を抽出し、蓄積していくことで、どの程度情報提供がなされているかを把握する作業が始まっている。また、③病院内医療スタッフに向けた妊娠性温存に関する知識の普及をめざし、院内腫瘍センター運営委員会内にJFP(Jikei Fertility Preservation)ミーティングを設置し、妊娠性温存を検討することが日常業務となり“院内の均てん化”となるよう院内各部署とコミュニケーションを開始している。上記活動が日本がん・生殖医療学会を通じて周知され、他診療施設の参考となること、ひいてはがん・生殖医療における情報提供の均てん化の一助となることを将来的なゴールとして考えている。

(3) 看護師間情報提供のあり方

看護師が診療の補助、療養上の世話をおこなうために、患者の身体・心理・社会面の情報の把握と共有は重要である。しかし実際には、たとえ1つの施設内でがん・生

殖医療をおこなう場合であっても、診療科間で情報の授受、共有を丁寧におこなうことが難しい場合がある。がん医療に携わる看護師より妊娠性温存を希望される患者さんにどのように関わってよいかわからないという声に対して、情報提供用紙があればその内容に沿って情報収集ができる不安や悩みを聞くきっかけになるのではないかと考えた。情報の把握不足、共有不足を防ぐために看護師間で共通の情報提供用紙を用いて必要な情報を提供しあうことが必要である。

そこで、看護師間情報提供用紙を開発し、妊娠性温存を希望される患者さんについて看護師間での情報交換をおこない、がん一生殖側両方からの支援に活かす取り組みを開始した。聖マリアンナ医科大学病院産婦人科がん・生殖外来を受診する方への情報提供用紙の試行を診療科看護師に依頼をしている。現在はまだ実施に至っていない。その理由として、外来の看護師の配置が少なく、がん側の専門・認定看護師の配置がないこと、実際に処置やオリエンテーションで多忙であること、がん側の看護師が必要性の認識に至っていないことが考えられる。今後は、看護情報提供用紙を現場の状況に合わせていくかについても検討していきたい。

看護師間情報提供用紙の内容自体は、がん側で一度把握したことを記載してもらうようになっており、患者にとってはがん側で伝えたことを生殖側で再度尋ねられることがなくなるので、患者さんにとっては負担軽減というメリットが発生する。また他施設では情報提供用紙を使用する動向も増えてきている。こうしたことでも踏まえて、患者、医療者にとってスムーズな診療科間連携のあり方の1つとして情報提供用紙の活用を考えていきたい。

(4) 妊娠性温存に関する費用提示のあり方

妊娠性温存の障壁の1つとして、経済的側面、治療費の高さが指摘されている。患者の経済状態や今後の経済的見通しに見合った支払い可能額であるかどうかは、妊娠性温存診療を受けるかどうかの意思決定にも影響する。一般に、国内外においても生殖医療の費用は施設、診療内容によって差が大きいこと、診療が複雑であるため費用内訳に対する理解が難しい。そこで、妊娠性温存にかかる費用を概算で提示できれば患者が意思決定する際の負担を軽減できるのではないかと考えた。そこで、大学病院、総合病院、生殖医療専門施設から妊娠性温存に関する費目の単価を入手し、平均的な治療における概算費用の算出を試みた。平均的な治療は各施設での実績と医師による確認で研究上操作的に定義した。その結果、施設による金額の差は大きかったが、本研究によって平均的な治療による費用概算を算出することができたので、患者にとってはわかりやすいツールとなるだろうと考えている。

考 察

本論文では、妊娠性温存を含むがん・生殖医療におけるサイコソーシャルケアについて、世界的な動向と日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会における取り組みについて検討した。

研究1では、12件の論文から、妊娠性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援、妊娠性の情報提供、意思決定、がん患者の妊娠性に関する心理とニーズという4つのテーマが示された。

これらのテーマについて、前出のWHOがサイコソーシャルケアとして取り上げた5項目という観点から俯瞰すると、1) 情報に基づいた決定をすること、4) 病院、診療所、在宅ケア環境などの既存の医療従事者が基本的な心理社会的サポートを提供できることについては、がん・生殖医療においてもレビュー論文が複数提出されており、研究が進んできたと言えるだろう。今後は、2) 病気により良く対処することを含めたより具体的な効果的な支援策、標準的なサイコソーシャルケアの開発が急務であろう。また、5) 勤務前および勤務中の心理社会的サポートのトレーニングについては、日本がん・生殖医療学会と日本生殖心理学会共催によるがん・生殖医療専門心理士養成・認定が世界的にも先駆的取り組みである。アメリカでは看護師のリカレント教育としてENRICHプログラムがおこなわれている。こうした教育プログラムの開発、効果評価もまた世界的にニーズが高く、重要な研究となるであろう。

他方、WHOがあげた3) 差別に対する効果的対処することについては、がん・生殖医療におけるがんサバイバーの妊娠性に関する支援、つまりがん治療後の生殖医療・妊娠・出産・育児あるいは子どもを持たない人生を支援すること、と読み替えることができるかもしれない。若年乳がん患者を対象として妊娠性に対する意識がどのようなプロセスを経て変化するのかを検討した質的研究によると、子どもを産み育てることを健常女性の発達のマイルストーンの獲得として捉え、がんを克服したのち妊娠・出産を達成しないと正常化していないと感じるというノーマライジング(Normalizing)という段階が報告された¹⁸⁾。心理職によるがん患者の妊娠・出産・子育てにおけるノーマライジングに対する実践的支援活動も報告された¹⁹⁾。こうした領域においても多職種による取り組みを積み重ね、より効果的なサイコソーシャルケアを検討していく必要がある。

研究2では、日本がん・生殖医療学会サイコソーシャルケア委員会の活動である、(1) 見守りチェックリストと意思決定との関連研究、(2) 妊娠性温存の医療情報提供のあり方研究、(3) 看護師間情報提供のあり方、(4) 妊娠性温存に関する費用提示のあり方について報告した。これらを研究1の分類から捉えると、(1)は意思決定、がん患者の妊娠性に関する心理とニーズ、(2)(4)は妊娠性の情報提供、

(3) は妊娠性温存を含めがん・生殖医療における医療者による支援、にそれぞれ該当すると考えられる。委員会活動が日本のニーズを表していると仮定するならば、委員会活動は国外でレビューされる領域をすべてカバーしていること、とりわけ情報提供に対するニーズが高いことが認識できる。

将来的な到達点としては、国内外の研究からエビデンスが生まれ、より良いサイコソーシャルケアが普及することである。そのためには、質の高い研究をおこなっていくことが重要である。例えば、多施設合同で大規模な参加者を集めること、バイアスを除去した研究デザインを計画することが必要となる。しかし、若年がん患者はがん患者全体のわずか数パーセントであること、患者が受診する施設は全国に広がっていてがん診療連携拠点病院の若年がん患者が年間10人以下という施設が少なくないこと、全国全施設を把握する登録システムや大規模データバンクが日本にないことから、研究の質を高めるためには、医療者・研究者間の自助努力が大切である。各施設数人の参加者であっても全国規模で実施できるなら大規模データになるだろう。各施設の協力により、将来日本から世界にむけてエビデンスを発信していくのではないかと期待している。

引用文献

- 1) unicef. Definition of psychosocial supports 2012 [Available from: https://www.unicef.org/tokyo/jp/Definition_of_psychosocial_supports.pdf, (2019.12.19)]
- 2) WHO. Psychosocial Support 2012 [Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/psychosocial/support/en/>, (2019.12.19)]
- 3) Government CAiA. Psychosocial guidelines 2014 [Available from: <https://canceraustralia.gov.au/clinical-best-practice/psychosocial-care/psychosocial-guidelines>, (2019.12.19)]
- 4) European Society of Human Reproduction and Endocrinology (ESHRE). Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - A guide for fertility staff 2015 [Available from: <https://www.esreh.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Psychosocial-care-guideline>, (2019.12.19)]
- 5) Deshpande NA, Braun IM, Meyer FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer*. 121(22) : 3938-47, 2015.
- 6) Lawson AK, Klock SC, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron J, Smith KN, Kazer RR. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients. *J Psychosoc Oncol*. 33(4) : 333-53, 2015.
- 7) Logan S, Perz J, Ussher J, Peate M, Anazodo A. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology*. 27 (3) : 748-56, 2018.
- 8) Anazodo A, Laws P, Logan S, Saunders C, Travaglia J, Gerstl B, et al. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Human reproduction update*. 25(2) : 159-79, 2019.
- 9) Logan S, Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 98 (5) : 583-97, 2019.
- 10) Goncalves V, Quinn GP. Review of fertility preservation issues for young women with breast cancer. *Human Fertility*. 19(3) : 152-65, 2016.
- 11) Benedict C, Thom B, Kelvin JF. Fertility preservation and cancer: challenges for adolescent and young adult patients. *Current opinion in supportive and palliative care*. 10(1) : 87-94, 2016.
- 12) Daly C, Micic S, Facey M, Speller B, Yee S, Kennedy ED, et al. A review of factors affecting patient fertility preservation discussions & decision-making from the perspectives of patients and providers. *European journal of cancer care*. 28(1) : e12945-e, 2019.
- 13) Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Human Reproduction Update*. 23 (4) : 433-57, 2017.
- 14) Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. *Psychooncology*. 28(3) : 459-67, 2019.
- 15) Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age. *Psychooncology*. 27(2) : 401-9, 2018.
- 16) Logan S, Perz J, Ussher JM, Peate M, Anazodo A. Systematic review of fertility-related psychological distress in cancer patients: Informing on an improved model of care. *Psychooncology*. 28(1) : 22-30, 2019.
- 17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. Version 1. 2019 [Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/common/downloads/files/distress.pdf>, (2019.12.19)]
- 18) Adams E, McCann L, Armes J, Richardson A, Stark D, Watson E, et al. The experiences, needs and concerns of younger women with breast cancer: a meta-ethnography. *Psychooncology*. 20(8) : 851-61, 2011.
- 19) 渡邊裕美, 小林真理子, 小泉智恵, 奈良和子, 塚野佳世子. がん患者の妊娠・出産・育児に寄り添う心理支援. 日本生殖心理学会誌. 2020. 印刷中.