

日本がん・ Vol.7 No.1
2024
生殖医療学会誌

Journal of Fertility Preservation



一般社団法人

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.7 No.1 2024



一般社団法人

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7号発刊に寄せて

高橋 俊文

日本がん・生殖医療学会 編集委員長

福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター長

2023年、生殖医療分野では2022年の生殖補助医療の公的保険適用に続き、社会的卵子凍結保存における重要な進展がありました。社会的卵子凍結保存はノンメディカルな卵子凍結保存とも言われ、がん・生殖医療で行われる“医学的適応による卵子凍結”とは一線を画すものとされています。ただし、技術的な観点から見れば、これらの方法は同じです。そのため、日本産科婦人科学会は、これら2つの卵子凍結方法に関する基本的なガイドラインを発表しています。

一方で、現在、医学的な必要性和社会的な要因が交差する、卵巣予備能低下の高リスク集団も存在しています。すでに、悪性腫瘍等の“等(など)”には膠原病も含まれています。具体的には、シクロフォスファミドなどの抗がん剤治療を受ける場合が該当します。今後も、公的な助成の対象とする疾患や治療条件についての検討が行われることが期待されます。

日本がん・生殖医療学会誌第7巻では、2つの重要な総説が掲載されました。1つ目は、男性小児がん患者の妊孕性温存に関する挑戦的な総説で、竹島徹平先生によって執筆されました。男性における妊孕性温存は、思春期以降では精子保存が可能ですが、それ以前や精液所見が不良な場合の対応には限界があります。Onco-TESEは今後注目される妊孕性温存手法であり、その現状と将来について詳しく説明されています。

2つ目の総説は、向井幹夫先生によって執筆されたもので、「がんサバイバーの心疾患の長期予後」に焦点を当てており、オンコカルディオロジー (onco-cardiology) に関する最新の知見を提供しています。がんサバイバーにおける心疾患の発症は、長期的な生存に大きな影響を与える要因の一つです。がんサバイバーの治療後の健康管理と予防に対する重要性が強調されています。

その他、症例報告や原著論文など、多くの貴重な投稿も掲載され、日本がん・生殖医療学会誌第7巻は、会員の皆様の今後の研究と診療に役立つであろうことを願っています。

2024年1月吉日

目 次

論 文

総説

男性小児がん患者に対する妊孕性温存療法（カウンセリング・onco-TESEを中心に）

Sperm cryopreservation for fertility preservation in male pediatric patients with cancer
(especially focusing on counseling and onco-TESE)

..... 竹島 徹平 6

総説

がんサバイバーにおける晩期心血管毒性とそのマネジメント

Late cardiovascular toxicity and management in cancer survivors

..... 向井 幹夫 11

総説

小児・思春期がん患者の妊孕性温存についての情報提供に関する現状と課題

Current status and issues in providing information on fertility preservation
for children and adolescent cancer patients

..... 土屋 裕子 19

原著論文

女性がんサバイバーの妊孕性支援に関する看護師、助産師の認識

The Perceptions of Fertility Support in Nurses and midwives for Female Cancer Survivors

..... 那須 明美 24

原著論文

妊孕性温存目的の凍結精子の予後と原疾患治療後の精液所見およびART成績

Reproductive outcome in infertility patients who performed sperm cryopreservation
for fertility preservation

..... 柴崎 世菜 30

原著論文

がん・生殖医療専門心理士による心理支援の実践 ～施設ごとの特性を踏まえた関わりを目指して～

Practice of Psychological support by certified oncofertility psychologists with specialized skills

～ Aim for the support based on characteristic of each facility ～

..... 奈良 和子 35

原著論文

遺伝医療と生殖医療の連携における展望

Prospects for collaboration between genetic medicine and reproductive medicine

..... 阿部 友嘉 41

原著論文

乳がん患者における妊孕性温存療法：妊娠・出産・再発に関する検討

Fertility preservation therapy in breast cancer patients:

Consideration regarding pregnancy, childbirth, and recurrence

..... 仲村 理恵 47

症例報告

Onco-TESE による精子回収不可能であったが射出精子の凍結により妊孕性温存し得た異時性両側性精巣腫瘍の1例

A case of heterochronic bilateral testicular tumor in which sperm could not be retrieved by Onco-TESE,
but fertility preservation was achieved by cryopreserving the ejaculated sperm

..... 荻部 樹里衣 54

—総説—

男性小児がん患者に対する妊孕性温存療法 (カウンセリング・onco-TESEを中心に)

Sperm cryopreservation for fertility preservation in male pediatric patients with cancer
(especially focusing on counseling and onco-TESE)

竹島 徹平、齋藤 智樹、苅部 樹里衣、黒田 晋之介、湯村 寧

Tepppei Takeshima, Tomoki Saito, Jurii Karibe, Shinnosuke Kuroda, Yasushi Yumura

横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科

Department of Urology, Reproduction Center, Yokohama City University Medical Center

抄録:

小児・AYA世代に多くみられるがん種として、神経系腫瘍、白血病、精巣腫瘍・胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫、骨軟部腫瘍などがあるが、いずれも集学的治療により予後は改善しており、がん治療によるサバイバーの妊孕性低下は非常に深刻な問題である。アルキル化剤やシスプラチンなどの薬剤は造精機能障害をきたすことが知られており、可能な限り治療前の妊孕性温存目的の精子凍結を行うことが望ましい。小児特有の問題点として、自慰未経験の場合がしばしばあるため、十分プライバシーや羞恥心への配慮の上、採精法の指導を考慮する。射出精液中に精子を認めない場合や、射精が困難な場合は、精巣から直接精子を回収する、onco-TESEを患者および家族に提案する。Onco-TESEは準緊急で、患者の全身状態など十分考慮し施行する。円滑に妊孕性温存を行うためには、地域内ネットワークの確立および患者向けの妊孕性温存に関する資材の充実が急務である。

キーワード: 精子凍結、妊孕性温存、造精機能障害、カウンセリング、onco-TESE

1. はじめに

思春期は小児期から成人への過渡期である。思春期から若年成人(15～39歳)までをAdolescent and Young Adult (AYA) 世代ともいい、小児期(Child)と合わせてCAYA世代とも呼ばれる。

2016～2018年において、小児・AYA世代に多くみられるがん種として、中枢神経系・頭蓋内悪性腫瘍、白血病、精巣腫瘍・胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫、骨軟部腫瘍などがある¹⁾、いずれも手術療法、化学療法や放射線治療など集学的治療により近年予後は著明に改善している²⁾。多くのがんサバイバーにとって、がん治療後の挙児は特に大きなライフイベントであり、70%以上の患者が治療後に挙児を希望しているとの報告もある³⁾。その一方で、がん治療、とくに化学療法による性腺毒性によるサバイバーの妊孕性低下は非常に深刻な問題である。特に男性においては造精機能障害が生じるリスクがあり、15-30%で永久的な不妊をきたすとの報告もあり⁴⁾、可能な限りでの治療前妊孕性温存が推奨されている。

2. 思春期における第二性徴・精子形成および射精

思春期以前の精巣内には精原細胞のみ存在している。思春期以後に視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)の分泌促進が起こり、下垂体前葉からのゴナドトロピン(卵巣刺激ホルモン:FSH、黄体形成ホルモン:LH)の分泌が起こる。LHは精巣内のライディッヒ細胞からのテストステロン分泌を促し、第二性徴(陰茎の発達・陰毛の発育・声変わり)を発来させるとともに、FSHとともに精子形成および精巣容積の増大をもたらす(図1)。精子形成は精細管内で起こり、基底膜に規則正しく並んだ精原細胞は、体細胞分裂にて一次精母細胞へと分化し、第一減数分裂にて二次精母細胞、第二減数分裂にて精子細胞へと内腔に向かい分化する。精子細胞は細胞質の変形や細胞小器官の移動、クロマチンリモデリング、鞭毛の発生により精子形成が起こる。精子は精細管壁の平滑筋の働きによって精巣輸出管を通して精巣上体に分布し、ここで運動能および受精能を獲得する。オーガズムによる交感神経刺激により精巣上体・精管の蠕動収縮が起こり、精子を含む精管・精巣上体管内容液が射精管に押し出される。それとともに前立腺からの前立腺液、精囊からの

受付日: 2023年10月31日/受理日: 2023年11月9日

著者連絡先: 竹島 徹平

横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科: 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町4-57

電話: 045-261-5656 E-mail: tepppei_t@yokohama-cu.ac.jp

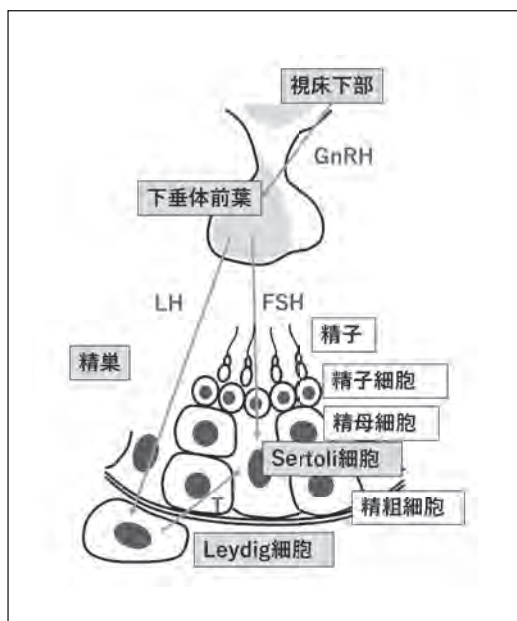


図1 精子形成

下垂体からのFSHおよびライディッヒ細胞からのテストステロンの作用により精細管基底膜から、精粗細胞、一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞、精子へと分裂が行われる

精囊腺液とともに後部尿道に移動し、球海綿体筋や坐骨海綿体筋の律動的な収縮により体外へ射出され、射精が起こる。初めての射精を精通といい、多くの男性が10～18歳までに経験する。

3. がん治療による造精機能障害

造精機能障害を引き起こすがん治療として、ここではおもに化学療法について述べる。米国臨床腫瘍学会 (American Society for Clinical Oncology: ASCO) のガイドライン⁴⁾では、無精子症が遷延する高リスクの治療として、アルキル化剤(シクロホスファミド、イホスファミドなど)による化学療法、中リスクの治療として精巣腫瘍のブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン(BEP) 併用療法に代表されるプラチナ製剤を用いた化学療法、低リスクの治療として悪性リンパ腫の化学療法が挙げられている。主なメカニズムとして、抗がん剤が生殖細胞のDNA二本鎖に架橋することによるDNA合成阻害や酸化ストレスによる細胞死によって生殖細胞の減少が生じる⁵⁾。残存した生殖細胞数により永久的な無精子症のリスクが決まると考えられる。

同一リスクの化学療法でも、レジメン、総投与量、サイクル数等により造精機能への障害の程度は異なる。例えば悪性リンパ腫の化学療法で、ホジキンリンパ腫に対して行うABVD(アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンブ

ラスチン、ダカルバジン) 療法と比較し、非ホジキンリンパ腫に対して行うCHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 療法では造精機能障害が遷延する⁶⁾。また、精巣腫瘍に対して施行するBEP療法についても、4サイクル以上やシスプラチン投与量が400mg/m²以上の症例では造精機能障害が遷延する⁷⁾。高リスクのシクロホスファミドでは、0-10g/m²では造精機能の回復がわずかに見られるものの、投与量20g/m²以上では回復見込みなしという報告もある⁸⁾。

このように、疾患および治療内容によって半永久的な無精子症をきたす可能性があり、リスクを鑑みて治療前の精子凍結保存を行うことが望ましい。

4. 小児男性の妊孕性温存療法

2017年に刊行された、小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン⁹⁾(以下、妊孕性温存ガイドライン)によると、「まずがん治療医は何よりもがん治療を最優先し、その上でがん治療によって生殖可能年齢内に不妊となる可能性およびそれに関連する情報を患者に伝え、挙児希望がある場合、生殖医療医との密な連携のもと、妊孕性温存療法の有無やその時期を検討する」とされ、その原則に従い原疾患の治療を極力遅らせないように妊孕性温存を行う。思春期以降の男児の場合は精子凍結保存が推奨されているが、思春期以前の男児の場合は、現時点で適用しうる妊孕性温存療法はない。ここでは、思春期以降の男性小児がん患者の妊孕性温存について述べる。

妊孕性温存フローを図2に示す。患者(および家族)に①治療による妊孕性低下の可能性を説明、②妊孕性温存療法の方法について説明、③小児がん治療との調整が可能かについて説明したうえで、妊孕性温存療法の希望あり、または実施可能性がある場合は精子採取を行う⁹⁾。

自慰での採精が可能であれば精液検査を行い、十分な運動精子を認めた場合は精子凍結を行う。凍結はストロー管に分けて凍結し、1本のカラムにまとめ、液体窒素で凍結を行う。(図3)

自慰での採精が未経験の場合、まず考慮すべきは自慰での採精法の十分なカウンセリング(後述)である。妊孕性温存ガイドライン⁹⁾によると、電気射精法やバイブレーター法による射精誘導が選択肢として示されているが、安全性や確実性の面から近年行われることは少なくなっている。精液検査にて精子を認めない場合や、自慰での射精が困難である場合、精巣から直接外科的に精子を採取する、精巣内精子採取術(testicular sperm extraction: TESE)を考慮する。

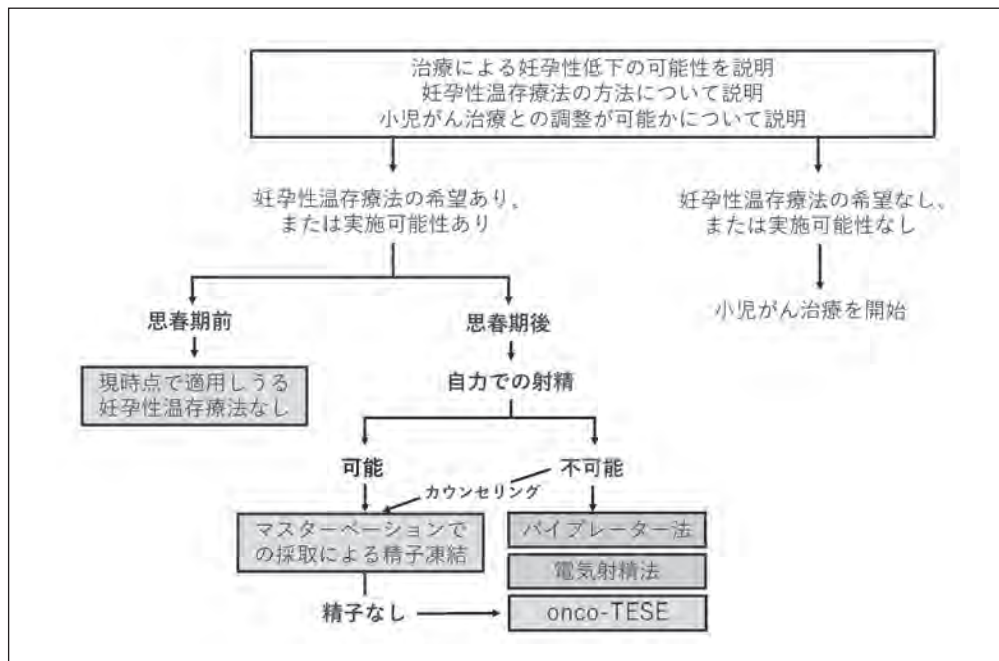


図2 妊孕性温存フロー

思春期以後で自力射精不能または射精可能だが無精子症の場合、onco-TESEを考慮する

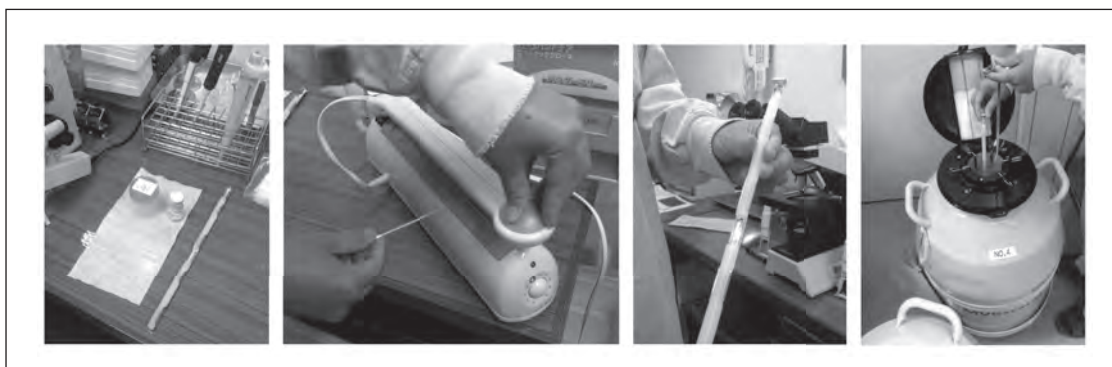


図3 精子凍結

精液と培養液を混和し、ストロー管へ入れ密封し、まとめてカラムに入れる。その後、液体窒素にて-196℃の温度で凍結保存を行う

5. Onco-TESE

狭義のonco-TESEとは、精巣腫瘍患者に対する高位精巣摘除術時に腫瘍と同側の精巣内正常組織から精子を採取する方法を指す(図4-1)。一方、広義のonco-TESEはがん患者で無精子症(または射精障害)の場合に妊孕性温存を目的としてTESEを行う方法を指す(図4-2)¹⁰⁾。ここでは、onco-TESEは後者を指すものとする。自慰で採精可能だが精液検査で精子を認めない場合や、自慰での射精が困難な場合に準緊急的に行う。Onco-TESEは精巣白膜を小切開し、目視下に精細管を採取するconventional TESEに準ずる方法と、精巣白膜を大きく

切開し、手術用顕微鏡下に白濁・拡張した精細管を採取するmicro-TESEに準ずる方法があり、患者の全身状態や希望に応じて術式を選択する。いずれの場合も、患者の全身状態を考慮し適応を十分検討した上で、原疾患の治療に支障を来さないスケジュールで準緊急的に行う必要がある。採取した精細管は胚培養士によって細切し、培養液に懸濁した上で検鏡を行い精子の有無を確認する。精子回収が可能な場合、懸濁液を液体窒素下に凍結保存する。

当院では、2014年4月～2023年2月にonco-TESEを16例施行しており、うち9症例で運動精子回収が可能で

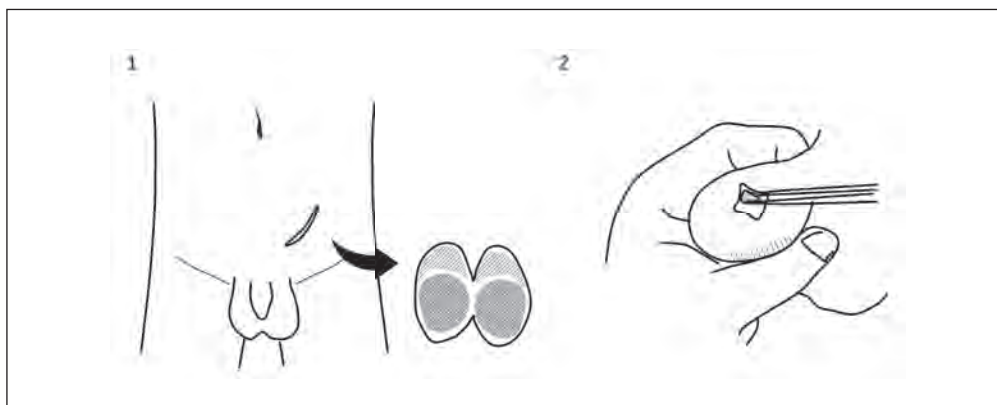


図4 onco-TESE

- 1: 狭義のonco-TESE。高位精巣摘除術と同時に正常精巣組織から精子を採取する
- 2: 広義のonco-TESE。がん患者で無精子症または射精障害を有する場合、TESEに準じて精細管を採取し、精子の有無につき鏡検する

あった。回収不能であった7症例のうち、5症例ではがん治療の緊急性のため化学療法が先行されており、適切なタイミングでの円滑な妊孕性温存が重要であることが改めて認識された。

6. 採精に関するカウンセリング

米国・カナダの男性小児がん患者146人を対象とした研究では、採精を試みる最大の要因は生殖医療医と会って話をすること、精子凍結成功の最大の要因が自慰の経験であったと報告された¹¹⁾。先述の通り、採精法のカウンセリングは、自慰未経験の男性に対する妊孕性温存法としてまず考慮されるべき手段であると考えられる。しかし、がんと診断され間も無い状況で、これから長期に及ぶ可能性のある治療が控えており、今後のことで不安な中、将来の挙児のことまで想像するのも難しいと考えられる。がんと生殖医療、両方の医療および心理的支援に精通した専門の公認心理士によるカウンセリングを行うことが望ましいが各施設に配置されているとは限らない。そこで生殖医療医に求められるインフォームド・コンセントまたはアセントの内容として、①なぜ精子凍結が必要なのか(妊孕性温存の必要性)、②精子凍結を行わないことにより生じる問題(造精機能障害のリスク)、③具体的な採精法の指導、および④心理的支援(患者本人、保護者)が挙げられる。特に採精法の指導に関しては、適切な自慰の方法を指導することにより、将来の陰内射精障害の予防にも繋がると考えられるため重要であるが、患者本人にとって羞恥心を伴うため、保護者に席を外してもらうなど一定のプライバシー配慮が望ましい。一方で、初対面の状態から妊孕性温存の必要性を説明し、射精の指導、そして採精に至るまでの信頼関係を短時間で築き上げるのはなかなか大変であ

る。円滑な妊孕性温存への理解のため、がん治療医の紹介から生殖医療医を受診する間に、事前に視聴可能な資料やコンテンツの提供が重要であると考えられる。たとえば、がん・生殖医療学会のHPにも、患者さん向け関連動画(<https://www.j-sfp.org/support/videos.html>)があるため、がん治療医から患者本人・家族に事前に視聴いただくよう誘導することで、比較的円滑な治療方針の立案が可能である。また、各都道府県で地域内ネットワークが形成されており、がん治療施設と生殖医療施設とヘルスケアプロバイダー(看護師、心理士、薬剤師、遺伝カウンセラー、相談員、胚培養士など)の間で密な医療連携を構築し、施設間の情報共有や患者さんと施設の間で情報提供や情報共有などを行っていくことが望まれる。

他にも、2022年4月より「がん患者指導管理料ロ」として公認心理師のがん患者心理支援に対し保険点数が算定可能となった。しかし一方で日本がん・生殖医療学会認定の「がん・生殖医療専門心理士」の数はまだまだ少なく、今後も心理士の育成および医療機関への適正配置を行い、男性小児がん患者に対する心理的アプローチを行っていく必要がある。

7. 最後に

男性小児がん患者は、性成熟の過渡期であり、成人と異なる背景を有しているため、妊孕性温存に関する対応も成人と異なる。十分な心理的アプローチを行いつつ、適切な妊孕性温存のタイミングを逃さないよう迅速な対応が求められる。そのためには地域内ネットワークの活用、患者および家族の理解を深める資材の充実などが今後ますます重要になってくると考えられる。

参考文献

- 1) Nakata K, Matsuda T, Hori M, et al. Cancer incidence and type of treatment hospital among children, adolescents, and young adults in Japan, 2016-2018. *Cancer Sci.* 2023; 114: 3770-3782.
- 2) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73: 17-48.
- 3) Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer.* 2005; 104: 521-524.
- 4) Schrader M, Müller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol.* 2001; 15:611-617.
- 5) Takeshima T, Kuroda S, Yumura Y. Cancer Chemotherapy and Chemiluminescence Detection of Reactive Oxygen Species in Human Semen. *Antioxidants (Basel)* . 2019; 8.
- 6) Bujan L, Walschaerts M, Brugnon F, et al. Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertility and sterility.* 2014; 102: 667-674. e663.
- 7) Suzuki K, Yumura Y, Ogawa T, Saito K, Kinoshita Y, Noguchi K. Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy. *Urologia internationalis.* 2013; 91: 445-450.
- 8) Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper TG, Puukko-Viertomies LR, Mäkitie O. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertility and sterility.* 2011; 96: 837-842.
- 9) 日本癌治療学会 編, 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 2017.
- 10) Ogouma L, Berthaut I, Lévy R, et al. Testicular sperm extraction (TESE) outcomes in the context of malignant disease: a systematic review. *Asian journal of andrology.* 2022; 24: 584-590.
- 11) Klosky JL, Wang F, Russell KM, et al. Prevalence and Predictors of Sperm Banking in Adolescents Newly Diagnosed With Cancer: Examination of Adolescent, Parent, and Provider Factors Influencing Fertility Preservation Outcomes. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3830-3836.

—総説—

がんサバイバーにおける晩期心血管毒性とそのマネジメント

Late cardiovascular toxicity and management in cancer survivors

向井 幹夫

Mikio Mukai

大阪国際がんセンター 成人病ドック科 主任部長

Osaka international cancer institute, Department of medical checkup, Chief director

抄録:

がん治療の進歩によりがん症例の予後が改善すると共にがんサバイバーが急速に増加している。その一方で、がん治療が終了した後に出現する晩期合併症の重要性とその対応が注目されている。第4期がん対策推進基本計画ではがんサバイバーシップに対する支援として晩期合併症と小児・AYA世代・高齢者ががんサバイバーの療養環境に対する支援と長期フォローアップの必要性が取り上げられた。晩期合併症の中で二次発生悪性腫瘍と心血管毒性の二つが生命予後に最も影響する疾患であり、中でも晩期心血管毒性は潜在的に経過し一旦発症すると急速に重篤化することからその対応に苦慮する事が少なくなかった。しかしながら、腫瘍循環器学の登場により心血管毒性に対する検討が進み2017年米国臨床腫瘍学会ならびに2022年に欧州心臓病学会よりそれぞれにがんサバイバーにおける晩期心血管毒性への対応がエビデンスと共に示された。しかしながら、晩期心血管毒性へ対応するためには、がん治療医療施設でのフォローアップが終了した後も数年から10年以上にわたる長期フォローアップを行うことが必要であり、そのための医療リソースは不足していることから晩期心血管毒性の対応は決して十分とは言えない状況である。そこで、治療開始前の時点でアントラサイクリン系抗がん剤や心臓領域に対する放射線療法施行例など晩期心血管毒性発症リスクが高い治療を施行する場合には予防的な対応の重要性が示されている。そして、がん治療における腫瘍医、腫瘍循環器医の連携、治療後フォローアップにおけるプライマリケア医、薬剤師そして健診・人間ドックシステムなどを巻き込んだ幅広い医療リソースを活用しがんサバイバーの支援を行うための新たながんサバイバーシッププログラムが構築されることが期待されている。

キーワード: 晩期心血管毒性、がんサバイバー、がんサバイバーシップ、腫瘍循環器学、Onco-Cardiology

はじめに

がん治療の急速な進歩によりがん症例の予後が改善すると共にがんサバイバーが急速に増加している一方で、がん治療が終了した後に出現する晩期合併症への対応が問題にされるようになった。令和5年4月より施行されている第4期がん対策推進基本計画では、がんサバイバーシップ支援ならびにライフステージに応じた療養環境における晩期合併症と長期フォローアップ、そして小児・AYA世代・高齢者ががんサバイバーの療養環境に対する支援が取り上げられている¹⁾。しかしながら、実際の医療現場ではがん治療後の長期フォローアップ体制のためのエビデンスは未だ不十分であり医療リソースの不足など多くの課題が指摘されている。さらに晩期合併症の中で、晩期心血管毒性は長期間潜在的に経過し一旦発症すると急速に重篤化することからその対応に苦慮する事は少なくない。そこで、本稿ではがんサバイバーに出現する晩期心血管毒性の病態とマネジメントの課題について概説する。

1. がんサバイバー

分子標的薬や免疫療法の登場によるがん治療が大きく進歩しており、がん患者の予後は著明に改善しがん患者全体の5年生存率は66.2%へ、10年生存率が55.3%と改善しておりがん患者が長期に生存する時代となった。さらに、予後不良であった小児・AYA世代がん患者においても約8割が長期に生存する。その結果、がんサバイバーは急速に増加しており米国では2022年1月の時点で全人口の5%以上に相当する1810万人と推定され、今後10年間で24%増加し2250万人になると予想されている^{2,3)}。また、本邦でもすでに500-700万人程度存在すると考えられている。さらに、診断時に転移性腫瘍と診断された患者の中でも完治を望めなくともがんを抱えながら長く社会生活を送る人々が大幅に増加している。転移性腫瘍で診断された悪性黒色腫の30%、結腸直腸がんや乳がんの5分の1の症例が10年以上の転移性疾患を有しながら生活している。特に乳がんは若い年齢で診断された女性ほど頻度が

受付日: 2023年11月28日/受理日: 2023年11月29日

著者連絡先: 向井 幹夫

大阪国際がんセンター 成人病ドック科: 〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前3丁目1-69

電話: 06-6945-1181 E-mail: gmmukai8511@gmail.com

高く、15歳から49歳でステージⅣと診断された新規症例の5年相対生存率は36%であり、診断後5～10年間生存する症例は17%、10年以上生存する例が17%認められている^{4,5)}。したがって、がんサバイバーはがん治療を乗り越え5年間経過し生き残ったがん患者だけに限定するのではなく、がんを発症し治療を開始した時点からすべてのがん患者をがんサバイバーとして扱い、長期間のフォローアップを行う必要がある。また若年者ががんサバイバーが増加していることから、家族、友人、介護者などのがん治療を共に経験する人々との間で生じる様々な課題に対応する「がんサバイバーシップ」の位置付けも大きく変化している。

がんサバイバーは発症時期やがん種においてその病態が大きく異なることから小児・AYA発症がんサバイバーと成人発症がんサバイバーと分けて対応する^{6,7)}。小児期に発症するがんは、血液がんを中心に脳腫瘍、胚細胞・性腺腫瘍、そして肉腫系の悪性腫瘍などが主たるものであり、AYA世代では胚細胞・性腺腫瘍、甲状腺がん、乳がん、子宮頸がん、消化器がんなどを多く認める。ここで生じる晩期合併症はがんそのものに加え遺伝的な問題、成長過程で未発達な時期に施行される強力な化学療法や放射線療法などのがん治療が大きな影響を及ぼすと考えられている。そして、晩期合併症が20-30歳という若年成人の時期に発症することなどが大きな問題となっている。その一方で、成人発症がんは、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がん、卵巣がん、白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫などが挙げられるが、これらのがん発症原因は、発症時に加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満そして喫煙習慣・飲酒習慣などの生活習慣病を合併する頻度が高く、ウイルス感染症や加齢に伴うストレス、生活環境因子などを誘因として生じる遺伝子異常を主たる原因としている。したがって、成人発症がんサバイバーにおける晩

期合併症への対応は、がん治療のみならず合併する生活習慣病や加齢などの後天的な問題の解決が重要である。

2. がんサバイバーにおける晩期合併症

がんサバイバーに出現する晩期合併症は、がん治療の影響を受けやすい小児・AYA世代がんサバイバーにおいてより重篤かつ顕著に認められる。晩期合併症として表1に示すように二次性悪性腫瘍、心血管毒性、内分泌機能障害、神経認知機能障害の発症が指摘されている。この中で生命予後に最も大きく影響する二次性悪性腫瘍と心血管毒性が特に重要である⁸⁻¹²⁾。さらに、がんサバイバー自身の問題として晩期合併症の危険性に関する知識が不十分なことから晩期合併症の診断を遅らせている事が指摘されている。CCSS(Childhood Cancer Survivor Study)による小児がんサバイバーの検討で、化学療法を受けたことや内容を記憶していた症例は半数以下であり成人になった後でも約3割が将来の健康に対する問題点を理解できていなかった¹³⁾。逆に、AYA世代がんサバイバーではがん治療の危険性のある程度理解できることからがん治療に対する強い不安、長期入院による学業・就労の遅れの問題、さらに思春期特有の恋愛や家族との関係構築において負の影響を強く受ける。その結果、十分な情報を得ることができず晩期合併症の本当の意味での危険性に対する知識不足や経済的・社会的理由などから適切な移行医療(トランジション)や晩期合併症への対応を十分受けることができない症例が多くなっている。成人においても晩期合併症に対する理解は、成人発症乳がんがんサバイバーの検討でも8割近くは認識しているものの残りの2割は理解できていなかった。さらに高齢者の多い前立腺がん患者の検討では晩期合併症に対する自覚は3割程度であった¹⁴⁾。

表1 がんサバイバーにおける晩期合併症の原因となる治療関連因子とスクリーニングが必要な疾患

	原因となる治療関連因子	晩期合併症としてスクリーニングが必要な疾患
二次性悪性腫瘍	放射線療法：頭頸部、胸部、腋窩部、腹部、骨髄部、脊髄部、全身照射 化学療法：アントラサイクリン、アルキル化薬、シスプラチン、プロカルバジン 等 その他：放射線コード療法	乳がん、大腸がん、肺がん、髄膜腫、甲状腺がん、食道がん、胃がん、血液がん
心血管毒性	放射線療法：頭頸部、胸部(心臓・縦隔)、脊髄部 化学療法：アントラサイクリン、アルキル化薬、微小管阻害薬、ピンカアルカロイド 分子標的薬：チロシンキナーゼ阻害薬、mTOR阻害薬、VEGF阻害薬、プロテアソーム阻害薬 免疫療法：免疫チェックポイント阻害薬、CAR-T療法	心毒性、脳血管合併症、頸動脈疾患、末梢血管疾患、心外膜炎、弁膜症、不整脈
内分泌機能障害	外科療法：卵巣摘出術、精巣摘除術(ADT) 放射線療法：頭頸部(下垂体・視床下部・甲状腺)、脊髄部、腹部、骨髄部、生殖器、全身照射 化学療法：アルキル化薬	卵巣機能障害、精巣機能障害、甲状腺機能障害、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、BMI異常
神経認知機能障害	疾病：中枢神経系腫瘍 放射線療法：頭頸部 化学療法：代謝拮抗薬、メトトレキサート	IQ低下、行動変容、学習障害(計算・読書など)、機能障害(実行機能、注意など)

文献8-12)を参考にして作成

結果として、晩期合併症診断のためのがん検診受診率の低下や治療終了後の適切な医療機関への受診が不十分となっている。これらのことから、がんサバイバー自身のみならず家族、友人などの介助者も含めた適切な情報提供や教育などを行うがんサバイバーシップの重要性が指摘されている。

・二次性悪性腫瘍

がんサバイバーの生命予後に最も影響する晩期合併症はがん治療後発症する二次性悪性腫瘍である。米国SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) プログラムに登録された28種類の成人がんサバイバーの晩期合併症では、がんで死亡する症例が38%で第一位であった¹⁵⁾。本邦におけるがんサバイバーの解析でもがん治療後10年間に於いて5.8%のがんサバイバーが再び原発癌とは異なるがんを経験している。そして70歳以上では男性で24%、女性は11.8%に発症する。二次性悪性腫瘍のリスク因子は、喫煙・飲酒・肥満などのがん発症リスクが高い生活習慣、遺伝性感受性(遺伝性腫瘍の家族歴)、アントラサイクリン・放射線療法などがん治療の既往などがあげられる。さらに、加齢並びに特定の後天的遺伝子変異の関与なども重要な危険因子と考えられている¹⁶⁾。そこで、二次性悪性腫瘍に関するリスク因子や、晩期合併症を理解した医療機関を定期的に受診することで早期発見に努める。ここでは一般の受診者と同様に、自治体が施行している無料のがん検診(胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、子宮がん)や自己負担による任意型人間ドックがそのフォローアップとして用いられる。しかし小児・AYA世代がんサバイバーのほとんどは、現在の体制では晩期合併症を好発する時期には無料のがん検診を受けることはできない。さらに、成人発症も含めがんサバイバーに対し二次性悪性腫瘍に関する広報・教育が不足しており実際の検診、人間ドックの受診率は低い。

・晩期心血管毒性

SEER プログラムにおけるがんサバイバーの晩期の死因第二位は心血管疾患であり11.3%であった¹⁵⁾。晩期心血管毒性を発症するがん種は乳がん、前立腺がん、膀胱がんの順で死亡例が多い。成人で受診するがんサバイバー全体の2割を占める小児発症がんサバイバーでも晩期心血管毒性の発症が生命予後に大きく影響しており、特に35歳未満でがんを発症した若年発症がんサバイバーにおける晩期心血管毒性による死亡リスクが最も高い^{17, 18)}。晩期心血管毒性は長期間潜在的に経過した後に突然発症することが多く早期診断・治療が困難な症例が少なくない。さらに、がんと循環器の関係が希薄であったため晩期心血管毒性の診断そのものが腫瘍医にとって難しいものであった。また治療薬開発においてがん領域薬剤開発試験には重篤な心血管症例は除外されるなど、がんと循環器疾患に関するエビデンスはほとんどない状況であった。しかしながら、近年になり生活習慣の変化と高齢化により疾病構造

の変化によりがん診療において循環器疾患を合併する症例を多く認め、分子標的薬や免疫療法の登場により新たな心血管毒性が急増したことから腫瘍循環器学(Onco-Cardiology)が注目されるようになった^{6, 19-22)}。そこでは、がんと循環器を診療する腫瘍循環器医によりがん治療により出現する心血管合併症への積極的な関与と共に腫瘍医と連携したがんサバイバーに出現する晩期心血管毒性への対応が始まっている。

3. がん診療の各ステージにおける がん治療関連心血管毒性への対応

がん診療において認められる循環器疾患ならびにがん治療に伴う心血管毒性への対応は、腫瘍医を中心として、がん患者の状況に併せて腫瘍循環器医(循環器専門医)が連携を取りながら積極的に診療を進めていくことが必要である。がん診療の各ステージにおける腫瘍医と腫瘍循環器医の連携を図1に示す^{7, 23)}。がん治療関連心血管毒性(Cancer therapy-related cardiovascular toxicity: CTR-CVT)のリスクのピークは急性期ならびに晩期の両者に存在する。晩期心血管毒性に対するマネジメントは、2017年米国臨床腫瘍学会成人がんサバイバー心毒性予防とモニタリングに関するガイドライン²⁴⁾と、2022年欧州心臓学会腫瘍循環器診療ガイドラインにがん治療後出現する晩期心血管毒性に対する詳細な記載がなされている⁶⁾。CTR-CVT マネジメントで重要な点は、急性期・晩期いずれも早期発見が困難であり診断時にはすでに重篤化しがん治療にも悪影響を及ぼすことが多いため、がん治療開始前の時点で心血管毒性のリスク層別化により心血管毒性発症を予測し対応する。さらに、がん診療の各ステージを通じて健康的な生活習慣を維持・促進するための適切な情報提供・アドバイスを行うと共に、晩期心血管毒性発症高リスクを有するがん患者に対して適切ながん治療の選択や心エコー検査やバイオマーカーなどを用いたモニタリングを施行することで早期発見に努める²⁵⁾。

①がん治療開始前：がん診断・治療計画時(一次、二次予防戦略)

がん治療開始前に、CTR-CVTに対する一次・二次予防戦略を検討する。治療前ベースラインにおける全身状態チェック、がんを含めた基礎疾患の状況、合併症・心血管毒性リスク因子の有無を精査することでがん治療急性期のCTR-CVTを予測する。表2にアントラサイクリン系抗がん剤やHER2阻害薬、血管新生阻害薬など代表的ながん治療薬を投与する際の心血管毒性リスク因子を示す。その他の薬剤としてBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬、多発性骨髄腫治療薬、MEK+RAF阻害薬、アンドロゲン遮断療法、放射線療法などの薬剤についてもCTR-CVTに関するエビデンスが明らかとなっており、腫瘍医は

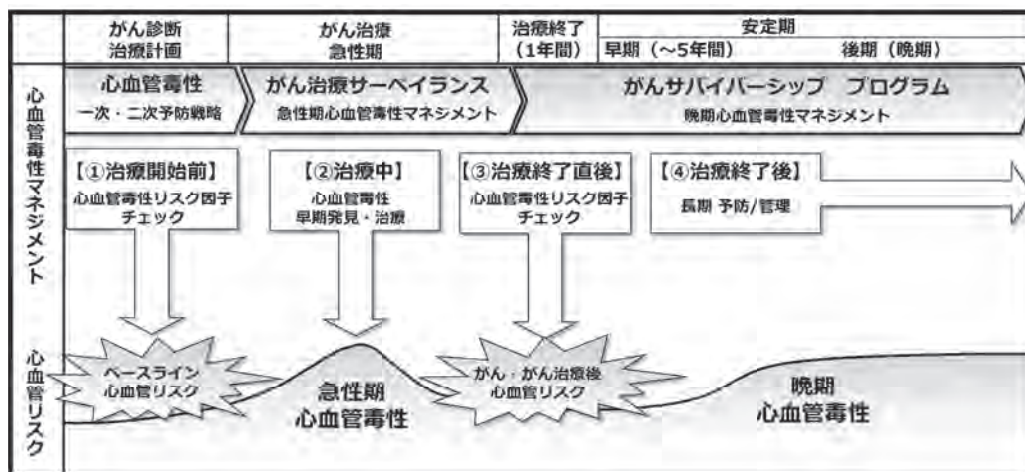


図1：がんサバイバーに対する心血管毒性マネジメント

- ①治療開始前：心血管毒性一次・二次予防戦略
がん治療を開始前にベースライン時心血管リスクをチェックし急性期・晩期心血管毒性の発症を予測しがん治療戦略を決定する。
- ②治療中：がん治療サーベイランス
がん治療内容に合わせた急性期心血管毒性の予防的治療と共に心血管毒性の早期発見・治療に努めがん治療の適正化を図る
- ③治療終了直後：がん治療後から1年間
がん治療が終了した直後から1年の間に、がんならびにがん治療により生じた障害の有無と心血管リスクを評価し晩期心血管毒性の発症を予測する。
- ④治療終了後：がんサバイバーシッププログラム
・早期安定期：がんが寛解または治癒した後の5年間(10年間)はがん治療施設でがん再発チェックを中心にフォローアップする。外来ではプライマリケア医や外来薬剤師などによる適切なチェックや生活指導を開始する。
・後期(晩期) 安定期：がん治療医療機関でのフォローアップは終了し、プライマリケア医を中心とした対応を行う。外来かかりつけ薬剤師との連携や健診・人間ドックなどを利用により長期間のフォローアップを目指す。

文献7, 23)を参考に作成

がん患者ごとに適切ながん治療薬の選択と治療開始後のモニタリング計画を立てる。そして中等度リスク以上を有する場合に腫瘍循環器医との連携を開始する。さらに、高・特高リスク患者では腫瘍循環器医と共に予防的対応を開始する。また、表3に示すような晩期心血管毒性が出現するリスクの高い治療を施行する場合、がん治療開始前に時点でがん治療終了後までを予測した対応が望ましい。また、アントラサイクリン心筋症の発症リスクが高い場合にデクスラゾキサン（本邦では現時点で未承認）の心毒性予防薬の投与を考慮することもある。

②治療中：がん治療サーベイランス

がん治療が開始された後は、腫瘍医により急性期心血管毒性に対するモニタリングを開始し、急性期発症時には腫瘍循環器医と連携し対応する。急性期におけるマネジメントは、ESC腫瘍循環器診療ガイドライン⁶⁾やOnco-Cardiologyガイドライン²⁶⁾等を参照されたい。

③治療終了時直後：がん治療終了後1年間

急性期がん治療が終了した後は、がん治療により生じた心血管リスクの有無やその他の問題点を明らかにして、これから出現するであろう晩期合併症の発症に備える⁶⁾。多くのがん患者はここでがんサバイバーとして自覚する時期

を迎え、がんが寛解または治癒したとしてもがん治療前とは異なる自分(a new normal)に向き合うこととなる。がん治療終了後、がんサバイバーはがんの再発や晩期合併症などの身体的・医学的問題に加え、20～30%の症例で生活の質の低下、精神的苦痛、性的問題、社会・経済的懸念など多くの問題を有している。さらに、治療開始時から転移を認めていた症例にとって、急性期のがん治療は終了したもののその後も長期間にわたりがん治療を継続していくことから、多くの不安を抱えたままの状態が続くことになる。したがって、これらのがんサバイバーが有する問題点を家族や友人などと共に解決するために、適切ながんサバイバーシップが必要である。そしてがん治療施設における腫瘍医を中心として腫瘍循環器医、プライマリケア医、がん専門薬剤師・看護師などのスタッフが連携し対応する²⁷⁾。

④治療終了後：がんサバイバーシッププログラム

がん治療が終了したのち早期安定期はがん治療期間においてがんサバイバーシッププログラムが積極的に行われるステージである。早期安定期が終了した後は適切な医療機関で移行医療期(トランジション)を経た後、後期安定期はプライマリケア医や健診・人間ドックなどで対応する²⁸⁾。し

表2 主な抗がん剤における治療前心血管毒性リスク因子

リスク因子	アントラサイクリン系抗がん剤	HER2阻害薬	血管新生阻害薬
心血管疾患の既往			
心不全または心筋症	特に高い 高 (LVEF <50%)	特に高い 高 (LVEF <50%)	特に高い 高 (LVEF <50%)
治療前心機能低下 (LVEF)	中 (LVEF 50-54%)	中 (LVEF 50-54%)	中 (LVEF 50-54%)
動脈疾患	高 (AP, MI or PCI/CABG)	高 (AP, MI or CABG)	特に高い (IHD, PCI, CABG, AP, TIA, stroke, PVD)
静脈血栓症			高 (QT延長)
不整脈		中	中 (不整脈)
弁膜症	高 (重度の弁膜症)	高 (重度の弁膜症)	
治療前トロポニン上昇	中	中	中
BNP/Nt-proBNP上昇	中	中	中
心血管危険因子			
高齢者	高 (≥80歳) 中 (65-79歳)	高 (≥80歳) 中 (65-79歳)	高 (≥75歳) 中 (65-74歳)
肥満 (BMI≥30)	中	中	中
喫煙及び重度の喫煙歴	中	中	中
高血圧	中	中	中
糖尿病	中	中	中
脂質異常症			中
慢性腎臓病	中	中	中 (蛋白尿含む)
現在のがん治療レジメン		中 (アントラサイクリン系抗がん剤含む)	
がん治療における心毒性既往			
抗がん剤投与の既往	高 (アントラサイクリン系抗がん剤) 中 (非アントラサイクリン系抗がん剤)	特に高い (トラスツズマブ心筋症) 中 (アントラサイクリン系抗がん剤)	高 (アントラサイクリン系抗がん剤)
左胸・縦隔への放射線療法	高	中	中

心毒性発症リスク	リスク因子数
低リスク (<2%)	リスク因子なし or 中リスク因子 (1点)
中リスク (2-9%)	中リスク因子 (2-4点)
高リスク (10-19%)	中リスク因子 (5点以上) or 高リスク因子
特高リスク (≥20%)	特に高いリスク因子を有する

AP: angina pectoris, BMI: body mass index, BNP: brain natriuretic peptide, CABG: coronary artery bypass graft, IHD: ischemic heart disease, LVEF: left ventricular ejection fraction, MI: myocardial infarction, PCI: percutaneous coronary intervention, PVD: peripheral vascular disease, TIA: transient ischemic attack

文献6)を参考に作成

表3 がん治療前における晩期合併症発症リスクと患者背景

下記のいずれかの背景を持つ患者
・高用量アントラサイクリン治療歴 (ドキソルビシン≥250mg/m ² , エピルビシン≥600mg/m ²)
・心臓を含む照射野で高用量放射線照射歴 (≥30Gy)
・低用量アントラサイクリン治療歴 (ドキソルビシン<250mg/m ² , エピルビシン<600mg/m ²) に加え、心臓を含む照射野で低用量放射線照射歴 (<30Gy)
・低用量アントラサイクリン治療歴 (ドキソルビシン<250mg/m ² , エピルビシン<600mg/m ²) または単独トラスツズマブに加え、以下の心血管リスク因子のいずれかを有する
①喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満などのリスクのうち2つ以上を保有
②高齢: がん治療時60歳以上
③心機能障害を合併 (LVEF 50-55%、心筋梗塞の既往、中等度以上の弁膜症)
・低用量アントラサイクリン治療歴 (ドキソルビシン<250mg/m ² , エピルビシン<600mg/m ²) の継続的トラスツズマブ治療歴

論文24)を参考に作成

かしながら、晩期心血管毒性へ対応するためには、数年から10年以上にわたる長期フォローアップが必要であり、そのための医療リソースが不足していることから晩期心血管毒性の早期発見・治療への対応は決して十分とは言えない状況であり今後の大きな課題となっている。

4. 晩期心血管毒性のマネジメント

晩期心血管毒性は自覚症状がほとんどないまま潜在的

に長期間経過し症状が出現した時点ですでに重篤化することが報告されている^{15, 18)}。この現象は小児・AYA世代がんサバイバーに顕著であり、Mulrooneyら²⁹⁾は、小児発症がん症例で治療終了後30年間に於いて心不全が5.9倍、心筋梗塞5.0倍、心臓疾患6.3倍、弁膜症4.8倍と高頻度で出現することを報告した。AYA世代がんサバイバーにおいても、心疾患有病率の検討でも小児がんと同様に健常者に比して有意に高い頻度で報告されている³⁰⁾。晩期発症のメカニズムは未だ不明であるが、その一つとして

潜在的な心毒性における代償機転の低下が考えられている。がん治療急性期において増加した心筋ストレス(心血管毒性)に対して、生体は心肥大や生存因子活性化などの代償機転を発動させることで心血管毒性の発症を予防する。しかし、加齢や高血圧・糖尿病などの生活習慣病発症に伴い維持していた代償機転が障害され、感染症や生活習慣病合併症がトリガーとなり心血管障害が急速に悪化し顕在化すると考えられている³¹⁾。したがって、晩期発症を予防するためにも生活習慣の改善や心血管毒性が強く予想される場合に心保護的な治療を施行する。特にアントラサイクリン系抗がん剤投与や胸部領域放射線療法施行例が重要であり⁶⁾、心機能障害/心不全、虚血性心疾患、心臓弁膜症、末梢動脈疾患/脳血管疾患、不整脈などの多彩な病態に対し注意する³²⁾。

長期フォローアップは、表4に示すようにCTR-CVTに関するリスクを有する症例に対して経胸壁心エコーを中心とした心機能障害モニタリングを行う。ここでは、早期発見のための教育や心血管リスク因子の改善を図るがんサバイバーシッププログラムを実践することが重要であり日常的に距離の近いプライマリケア医が期待されている。その際には、がん治療医、トランジション医療機関からの情報連携やCTR-CVT出現時に対応する循環器専門医(腫瘍循環器医)との診療連携によるバックアップが望ましい。

・がん治療関連心機能障害(CTRCD)：

心血管毒性で最も頻度の高いCTRCDの早期発見のためには、定期的な自觉症状のチェックと表4に示すように繰り返し施行できる経胸壁心エコー検査を中心に行う。CTRCDの定義は、左室駆出率(LVEF)が50%未

満またはベースラインより10%ポイント以上低下した場合として、GLSが可能な場合ベースライン値より15%以上低下した場合に心機能障害を有すると判断する。心エコー検査は弁膜症、肺高血圧症、心嚢液貯留などの多くの情報が得られるが、心筋ストレイン法によるGLS(global longitudinal strain)を用いる事でよりさらに鋭敏に心機能評価が可能となる²⁶⁾。しかし、患者の体型や病状(特に左乳がん術後)によって正確な評価が困難な場合があり、トロポニンやNT-pro BNP/BNPなどのバイオマーカーを併用する。さらに、長期フォローアップにおいてより客観的な心臓MRI検査や心筋シンチグラフィなども活用されつつある。CTRCD発症後の治療は、レニンアンジオテンシン系阻害薬やベータ遮断薬による心保護治療が推奨されている。

・メタボリックシンドローム、脂質異常症、糖尿病、高血圧症

がんの進行や早期心血管疾患死亡の共通したリスク因子として高血圧、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、および脂質異常症などの生活習慣病があげられる。そして野菜・果物や全粒穀物などの食事習慣が、精製穀物、肉、高脂肪乳製品摂取者と比較して死亡率とがん再発の減少に関連していることが示されている。また、小児・AYA発症症例では晩期内分泌機能障害を呈する症例も少なくない。若年時に化学療法に加え、頭部・全身の照射線療法を受けた症例に多く認め、下垂体障害、甲状腺障害、卵巣・精巣障害などを呈する。その結果、20歳、30歳の若年成人期に、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病を合併し動脈硬化性疾患を高頻度に発症し生存率が

表4 心血管毒性を有する抗がん剤または放射線治療を受けた無症候性がんサバイバーにおけるがん治療終了時のリスク層別化と長期フォローアップ

がん治療終了時リスク層別化		すべての年代のがんサバイバー	経胸壁心エコー検査 (UCG)	
			小児・AYA発症がんサバイバー	成人発症がんサバイバー
特高リスク	・治療前心血管毒性リスク：特高リスク ・ドキソルビシン $\geq 400 \text{ mg/m}^2$ ・放射線照射 $> 25 \text{ Gy MHD}$ ・放射線照射 $> 15\sim 25 \text{ Gy MHD}$ + ドキソルビシン $\geq 100 \text{ mg/m}^2$	・心血管リスク因子評価 (腫瘍循環器医または心血管毒性管理の知識を有するプライマリケア医/循環器専門医)	2年おき	がん治療 1・3・5年後 その後は5年おき
早期高リスク (治療後5年未満)	・治療前心血管毒性リスク：高リスク ・治療中 中等度・重度のがん治療関連心機能障害 ・ドキソルビシン $250\sim 399 \text{ mg/m}^2$ ・造血幹細胞移植 高リスク症例	(臨床検査、ECG、UCG、BNP/NT-proBNP) (1回/年)		
後高リスク	・放射線照射 $> 15\sim 25 \text{ Gy MHD}$ ・放射線照射 $5\sim 15 \text{ Gy MHD}$ + ドキソルビシン $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ ・制御不十分な心血管危険因子を有する	・新たな心血管疾患発症/症状が出現した場合の再評価 (腫瘍循環器医または心血管毒性管理の知識を有する循環器専門医)	5年おき	5年おき
中リスク	・治療前心血管毒性リスク：中等度リスク ・ドキソルビシン $100\sim 249 \text{ mg/m}^2$ ・放射線照射 $5\sim 15 \text{ Gy MHD}$ ・放射線照射 $< 5 \text{ Gy MHD}$ + ドキソルビシン $\geq 100 \text{ mg/m}^2$	・心血管毒性評価によるリスク層別化(治療終了5年後)		5年おき
低リスク	・治療前心血管毒性リスク：低リスク。 かつ治療終了時心臓評価正常 ・軽度CTRCDを認めたが、がん治療終了までに回復 ・放射線照射 $< 5 \text{ Gy MHD}$ ・ドキソルビシン $< 100 \text{ mg/m}^2$	・患者さんへの教育 ・心血管リスク因子の最適化	—	—

文献6)を参考に作成

有意に低下している症例が存在することも示されている³³⁾。晩期内分泌機能障害に対して、がん治療医療機関、トランジション医療、そしてプライマリケア医への連携や本人・家族などに対する教育などのがんサバイバーシップが重要である。

最近の知見として脂質異常症合併症例に対しスタチンの投薬ががんの再発を減少させるだけでなく死亡率を減らす可能性が示唆されている³⁴⁾。また、メタボリックシンドロームに対して、がん治療中の身体活動の低下は晩期合併症と関連したリスク因子の一つと考えられており、がんサバイバーに対するがんリハビリテーションの有用性を示すエビデンスが多く報告されている。適切な有酸素運動は精神的にも良い効果があり、発がん・がん再発の予防と共にCVR-CVT発症を軽減する効果を有する事が示唆されている³⁵⁾。また、長期間投与される抗がん剤、ホルモン療法による晩期心血管毒性への影響が近年明らかとなってきた。中でも乳がんと前立腺がん症例に対して、長期に投与されるホルモン療法によるメタボリックシンドロームなどによる内分泌疾患の異常により血栓症や動脈硬化性病変などの循環器疾患の合併が報告されている³⁶⁾。

5. 晩期心血管毒性に対する新たな考え方

最近の腫瘍循環器領域における検討から、発がんや循環器疾患発症において喫煙、飲酒、塩分摂取、運動不足などの共通の危険因子を有しており、血管新生因子やサイトカインなどの共通の炎症性メディエーターにより発がん・転移や動脈硬化性プラーク形成・破裂などが誘発されることが明らかとなった³⁷⁾。がん関連血栓症は単にがんに合併する疾患ではなくがんの増殖・転移の機序が血栓を生じる事から両者の発症機序には双方性が存在することが知られている³⁸⁾。さらに心筋梗塞などの動脈血栓症において加齢に伴うエピジェネティックな変化として体細胞遺伝子遺伝子変異(造血幹細胞体細胞変異CHIP)が生じる共通の原因により血液がんと循環器疾患が発症することが報告されている³⁹⁾。従来はがんと循環器疾患それぞれが細胞恒常性に重大な問題を引き起こす多因子疾患であり病態の複雑さから両者を合併する際の対応は困難な領域と考えられていた。しかしながら実は両者には共通点が多いことが判明し、腫瘍循環器領域における検討は従来とは異なる見地からトランスレーショナルリサーチが始まっており、がんと循環器の両者にまたがった新たな知見が得られている^{40, 41)}。

最後に

がんサバイバーの晩期合併症対策は、腫瘍循環器のエビデンスが明らかになるにつれ大きく変化している。⁴²⁾ 特

にがんと循環器疾患発症リスク因子の共通性を基にした適切な生活指導と医療介入により晩期心血管毒性の発症を軽減できる可能性が新たな対策として注目されている。そこでは、長期サーベイランスのためのがん検診、特定健診、そしてがんサバイバードックなどを活用するための新しい試みが始まっている。そしてがんサバイバーにとって身近な存在となるプライマリケア医や外来かかりつけ薬剤師などが、今後のがんサバイバーシップにおいて大きな役割を果たすことが期待されている。

謝辞：本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金(23EA1017)の助成を受けた。

引用文献

- 1) がん対策推進協議会：第4期がん対策推進基本計画(令和5年3月28日閣議決定). 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 令和5年4月28日, <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001091843.pdf>
- 2) American Cancer Society. "Cancer treatment & survivorship facts & figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022, <https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics#statistics-footnote1> (Last Updated November 17, 2022)
- 3) Mayer DK, Nasso FS, Earp JA: Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. *Lancet Oncology* 18(1) : e11-e18, 2017.
- 4) Gallicchio L, Devasia TP, Tonorezos E, et al.: Estimation of the number of individuals living with metastatic cancer in the United States. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 114(14) : 1476-83, 2022.
- 5) Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, et al.: Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26 (6) : 809-815, 2017.
- 6) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al.: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 43(41) : 4229-4361, 2022.
- 7) 向井幹夫：がんサバイバーと晩期心血管毒性 プライマリケア医が担う晩期心血管毒性の管理. *日本医事新報* 5148(12/24) : 18-30, 2022.
- 8) Adams SC, Herman J, Lega IC, et al.: Young adult cancer survivorship: recommendations for patient follow-up, exercise therapy, and research. *JNCI Cancer Spectrum* 5(1) : pkaa099, 2021. doi: 10.1093/jncics/pkaa099
- 9) Kruseova J, Zichova A, Eckschlagner T: Premature aging in childhood cancer survivors. *Oncol Lett* 25(2) : 43, 2022.
- 10) Ness KK, Kirkland JL, Gramatges MM, et al.: Premature physiologic aging as a paradigm for understanding increased risk of adverse health across the lifespan of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 36(21) : 2206-2215, 2018.
- 11) Armenian SH, Gibson CJ, Rockne RC, et al.: Premature aging in young cancer survivor. *JNCI J Natl Cancer Inst* 111 (3) : 226-232, 2019.

- 12) Nakata K, Hiyama E, Katanoda K, et al.: Cancer in adolescents and young adults in Japan: epidemiology and cancer strategy. *Int J Clin Oncol* 27(1) : 7-15, 2022.
- 13) Gibson TM, Li C, Armstrong GT, et al.: Perceptions of future health and cancer risk in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 124(16) : 3436-3444, 2018.
- 14) Cheung SY, Delfabbro P: Are you a cancer survivor? A review on cancer identity. *J Cancer Surviv* 10(4) : 759-71, 2016.
- 15) Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al.: A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 40(48) : 3889-3897, 2019.
- 16) Odani S, Tabuchi T, Nakata K, et al.: Incidence and relative risk of metachronous second primary cancers for 16 cancer sites, Osaka, Japan, 2000-2015: Population-based analysis. *Cancer Medicine* 11(2) : 507-519, 2022.
- 17) Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, et al.: Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 10(12) : 697-710, 2013.
- 18) Lipshultz SE, Franco VI, Miller TL, et al.: Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annu Rev Med* 66: 161-176, 2015.
- 19) Yeh ET, Bickford CL: Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 53(24) : 2231-2247, 2000.
- 20) Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al.: 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(36) : 2768-2801, 2016.
- 21) Moslehi JJ: Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 375(15) : 1457-1467, 2016.
- 22) Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al.: Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. *J Am Coll Cardiol* 70(20) : 2536-2551, 2017.
- 23) Sase K, Mukai M, Fujiwara Y: Clinical practice guidelines in Cardio-Oncology: A sea of opportunity. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 5(1) : 145-148, 2023.
- 24) Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D: Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 13(4) : 270-275, 2017.
- 25) Altena R, Hubbert L, Kiani NA, et al.: Evidence-based prediction and prevention of cardiovascular morbidity in adults treated for cancer. *Cardioncology* 7(1) : 20, 2021.
- 26) 矢野慎吾 他, Onco-Cardiology ガイドライン作成ワーキンググループ: Onco-Cardiology ガイドライン 日本臨床腫瘍学会/日本腫瘍循環器学会 編, 南江堂, 2023年 東京.
- 27) Williamson TF, Stanto AL: 第3章がんサバイバーとしての人生の適応。がんサバイバーシップ学第2版(日本版) Feuerstein M and Larissa N 編集, 高橋都, 佐々木治一郎, 久村和穂監訳, 2022年メディカル・サイエンス・インターナショナル p29-46, 東京.
- 28) 向井幹夫: 成人がんサバイバーにおける晩期心毒性への対応. *医学のあゆみ* 273(6) : 483-488, 2020.
- 29) Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al.: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339: b4606, 2009.
- 30) Chao C, Xu L, Bhatia S, et al.: Cardiovascular disease risk profiles in survivors of adolescent and young adult (AYA) cancer: The Kaiser Permanente AYA Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol* 34(14) : 1626-1633, 2016.
- 31) Suiter TM, Ewer MS: Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 34(15) : 1102-1111, 2013.
- 32) Chen Y, Chow EJ, Oeffinger KC, et al.: Traditional cardiovascular risk factors and individual prediction of cardiovascular events in childhood cancer survivor. *JNCI Natl Cancer Inst* 112(3) : 256-265, 2020.
- 33) Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al.: Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 31(29) : 3673-3680, 2013.
- 34) Yang J, Li C, Shen Y, et al.: Impact of statin use on cancer specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 99(14) : e19596, 2020.
- 35) Campia U, Barac A: Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 18(7) : 44, 2016.
- 36) Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al.: Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system; Effects and modifications: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 14(3) : e000082, 2021.
- 37) Libby P, Kobold S: Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res* 115(5) : 824-829, 2019.
- 38) Mukai M, Oka T: Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 72(2) : 89-93, 2018.
- 39) Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ et al.: Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(2) : 111-121, 2017.
- 40) Shi C, Aboumsallem P, Suthahar N, et al.: Clonal haematopoiesis of indeterminate potential: Associations with heart failure incidence, clinical parameters and biomarkers. *Eur J Heart Fail* 25(1) : 4-13, 2023.
- 41) Shi C, de Wit S, Učambarlić E, et al.: Multifactorial diseases of the heart, kidneys, lungs, and liver and incident cancer: epidemiology and shared mechanisms. *Cancers (Basel)* 15(3) : 729, 2023.
- 42) 向井幹夫: 腫瘍循環学(Onco-Cardiology)における晩期心毒性とその対応. *AYA がんの医療と支援* 2(1) : 16-21, 2022.

— 総説 —

小児・思春期がん患者の妊孕性温存についての
情報提供に関する現状と課題Current status and issues in providing information on fertility preservation
for children and adolescent cancer patients

土屋 裕子、櫻井 浩子

YUKO Tsuchiya, HIROKO Sakurai

1) 立教大学法学部

1) College of Law and Politics, Rikkyo University

2) 東京薬科大学薬学部

2) School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

抄録:

がん患者に対する妊孕性温存療法およびそれに関する適切な情報提供の重要性が世界的に認識されるようになってきている。本稿では、特に小児・思春期のがん患者に焦点を当て、先行研究をもとに妊孕性に関する情報提供の現状を明らかにする。そして、妊孕性温存に関する情報提供の阻害要因のうち、特に小児・思春期のがん患者への情報提供に影響を与えると考えられる「親要因」と「性に関する話し合いの困難さ」について検討する。子どもががんの告知を受け、不安や悲しみといった複雑な心理状態にある親への心理的支援や、性的な内容を含む妊孕性に関する情報提供における医療者による対話支援モデルの導入、そして我が国の性教育制度の課題について指摘する。さらに、筆者が専門とする法学・生命倫理学の立場から、妊孕性に関する医師の説明義務と未成年者への情報提供について、近年の法動向を踏まえ考察するとともに、子どもの自己決定権を尊重するためのインフォームド・コンセント（アセント）のあり方について考察する。がん・生殖医療に関する情報提供には、一般的な医療行為に関する情報提供とは異なる特性があり、特に小児・思春期がん患者に対する情報提供については、専門の枠を超えた学際的な議論が必要である。

キーワード：がん・生殖医療 (oncofertility)、小児・思春期 (children and adolescent)、妊孕性 (fertility)、意思決定 (decision-making)、包括的性教育 (Comprehensive Sexuality Education)

1. はじめに

がん医療における診断・治療の目覚ましい進歩により、がん患者の長期生存率は飛躍的に向上した。それに伴い、晩期合併症をいかに低減化するかといった、がんサバイバーのQOL向上にも目が向けられるようになってきている。特に小児や思春期・若年成人 (Adolescent & Young Adult: AYA) 世代のがん患者にとって、化学療法や放射線照射による将来の妊娠・出産への影響は非常に深刻な問題である。それに対し近年では、妊孕性を温存するための取り組みがなされており、これにより、小児・AYA世代のがん患者も将来子どもを持つ希望を捨てずに、治療に臨むことが可能となった。

2006年、アメリカでは米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) と米国生殖医

学会 (American Society for Reproductive Medicine: ASRM) が共同で、がん患者に対する妊孕性温存に関するガイドラインを発表し、がん専門医は妊孕性温存の可能性について速やかに判断するとともに、治療による不妊の可能性について患者および家族に適切に情報提供することが強く推奨されている (2013年、2018年改訂)¹⁾。また我が国においても、2017年に日本癌治療学会が「小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」を発表し、がん治療医は、がん治療によって生殖可能年齢内に不妊となる可能性およびそれに関する情報を患者に伝えることが推奨されている²⁾。さらに、2018年3月には、第3期がん対策推進基本計画が閣議決定され、AYA世代のがん患者に対する生殖機能障害および妊孕性温存に関する情報提供と意思決定支援体制の整備が重要な課題として取り上げられた。このように国内外問わず、がん患

者に対する妊孕性温存に関する適切な情報提供が推奨されているが、実際にその情報提供は十分に行われているのであろうか。不十分だとしたらどのような要因が阻害しているのであろうか、現状を精査する必要がある。

そこで本稿では、CiNii Research、J-Stage、医中誌、Pubmed等のデータベースを用いて、わが国の妊孕性温存に関する情報提供の現状について、特に小児・思春期のがん患者に焦点を当て、先行研究のデータを整理する。次いで、小児・思春期のがん患者に対する妊孕性温存に関する情報提供に影響を与える「親要因」と「性に関する話し合いの困難さ」について考察する。最後に筆者の専門である法学・生命倫理学の視点を踏まえ、小児・思春期のがん患者に対する妊孕性温存に関する情報提供の方向性と今後の課題について提示する。

2. 妊孕性温存に関する情報提供の現状

小児・AYA世代のがん患者に対する妊孕性に関する情報提供は決して十分とは言えない現状が、いくつかのデータから明らかになっている。

2020年に国立がん研究センターがん対策情報センターが発表したデータによると、治療開始前に医師から妊孕性に関する説明を受けた40歳未満のがん患者の割合は52.0%であった。このうちの12.0%は「不妊の影響がある」という説明はあったが、予防・温存の具体的方法までは説明がなかった」と回答し、説明を受けていないと回答した42.3%のうち、10.8%は「説明を必要としていた」と回答している³⁾。2016年に実施されたがん専門医739名を対象としたアンケート調査によると、妊孕性に関する情報提供の必要性について、83.6%の専門医が「とても重要」、15.6%が「ある程度重要」と回答し、「性腺機能低下発症の可能性」や「不妊発症の可能性」については、90%以上の専門医が「必ず説明を実施」または「状況に応じて実施」と回答したのに対し、「妊孕性温存の方法があること」や「具体的な妊孕性温存方法」については、それぞれ82.1%と66.9%と下がり、説明内容がより具体的になるほど説明実施率が低下するとともに、「必要と思うが実施せず」という回答が増加する傾向にあった⁴⁾。2019年に日本小児血液・がん学会会員に対して実施された実態調査によると、患者に対して性腺機能不全・将来の不妊のリスクを伝える医師の割合は、思春期前の患者(7～9歳)については10%、思春期発来期の患者(10～14歳)については40%、思春期の患者(15～17歳)については75%であった⁵⁾。2020年に全国15の小児がん拠点病院のがん診療科に対して行われたアンケート調査によると、「がん治療が妊孕性に与える影響について、患者本人に説明している」と回答した割合は、患者の年齢が小学校低学年では24.5%、小学校高学年では44.9%、中学生以上では87.5%という結果であった⁶⁾。

このように、医師は妊孕性温存に関する情報提供は「非常に重要」と考えながらも、小児・思春期のがん患者については、若年になればなるほど患者本人に提供されなくなるという傾向が示唆される。

本人への説明実施の判断において、患者の年齢が重要な要素となることは、未成年者の医療全般に共通することではあるが、妊孕性に関する決定は治療法に関する決定と比べ、患者の長期的なQOLに影響を及ぼすとともに、患者個人の価値観が強く反映されるものである。そのため、小児・思春期の患者であっても、可能な限り妊孕性に関する理解を促し、患者本人の価値観を引き出すことが重要であると考えられる。

3. 妊孕性温存に関する情報提供における阻害要因

小児・AYA世代のがん患者およびその家族と医療者との妊孕性温存についての話し合いに関する海外のシステマティックレビューによると、小児(0～15歳)および若年成人(16～24歳)の患者に対する妊孕性温存に関する情報提供に影響を与える要因は、主に次の5つに分類することができるという⁷⁾。1つ目は、医療者の知識不足である。具体的にはガイドラインや妊孕性温存療法、費用、生殖医療専門医や施設、若年患者やその親と妊孕性について話し合う方法やインフォームド・コンセントの方法などに関する知識の不足とされる。2つ目は、医療者の心理的負担である。医療者は小児や若年がん患者およびその親と妊孕性に関する話題をすることに戸惑いを感じる場合や、性的な質問をすることに抵抗を感じる場合が多いという。3つ目は個別の患者要因である。患者の予後が不良である場合、治療費の支払能力がない場合、年齢が若すぎる場合などにおいては、医療者は若年がん患者と妊孕性温存について話し合うことを躊躇する傾向にあるという。4つ目は親要因である。親の判断で妊孕性温存に関する情報にフィルターをかける場合や、子どもへの情報提供や意思決定を制限する場合があり、医療者は妊孕性温存に関する話し合いにおける親の役割について倫理的懸念を感じることがあるという。5つ目は患者および家族への説明用資材の不足である。医療者が妊孕性温存について患者や家族に説明する際の適切な資材がなく、その資材の必要性を感じている医療者が多いという。

このうち、親の意思で子どもへの情報提供を制限するという「親要因」は、とりわけ小児・思春期の患者に対する情報提供の現状に大きく影響しているものと思われる。前出の2020年に全国15の小児がん拠点病院のがん診療科に対して行われたアンケート調査において、「妊孕性温存について患者本人に説明することに保護者の同意が得られなかったことがある」と答えた医療者は26.9%で、その理由として、「病状、病名告知がされていないため」「患児が幼く、

『しない』という選択をするだろうからという親の判断」「患者本人にショックを与えたくない」「がん治療を拒否するかもしれないという不安」といった理由が挙げられた。小児がんの子どもへの病気説明については、医療界では積極的に進めていく方向に変化してきているものの、親はいまだそれについて消極的であったり、先延ばしにする傾向にあるという^{8) 9)}。また親が子どもへの病気説明を躊躇する際の親の思いとしては、「子どもが年齢的に病気を理解できない」「病気の詳細を知ることによって子どもを不安にさせたくない」といった病気説明を行う意義よりも子どもの心の平穏を優先させたいという思いや、「混乱して考える余裕がない」「子どもを失うことへの恐怖」「今後について予測できない」といった親自身の心の混乱から生じる葛藤、また特に母親については「意思決定の役割を担う不満や重責」といった複雑な思いや迷いを抱えることが分かっている¹⁰⁾。そのような心理状態の中、親にとっては妊孕性温存、すなわち「将来のまだ見ぬ孫のこと」まで考えられないというのが現実なのかもしれない。また、我が子のがんであると診断された親は、不安、悲しみ、混乱といった複雑な思いの中で、将来のことよりも現在の目の前の子どもの治療や精神状態を優先したいという思いがより強いことが伺える。

「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」においても、「まずはがん治療を優先とすべきであり、妊孕性温存に関する情報提供はがん治療の次に位置するものである」とされており、がん治療医の多くは、がん治療による妊孕性低下に関する情報よりも、患者の命に関わる合併症に関する情報提供を優先するのが一般的である。また、「再発リスクや死亡率が高い疾患に罹患したがん患者に対する妊孕性喪失に関する情報提供に関しては、倫理的側面から議論の余地がある」とされている。妊孕性温存に関する情報提供は、患者の年齢や性格、病状や予後といった背景により、非常に複雑かつ個別的な問題があるため、特に小児についてはその情報提供に関して親の判断に委ねざるを得ないというのが実状と考える。しかし、その判断によっては、子どもの最善の利益に合わない決定がなされる可能性や、親が後悔や自責感といった否定的な感情を長期的に抱く可能性もある。がん告知後の困難に直面している親の思いを理解・共感し、必要な支援を提供することが重要であろう。

4. 性に関する話し合いの課題

妊孕性に関する情報提供には、「性的な内容が含まれる」という病名・病状の告知とは決定的に異なる性格があり、これも小児・思春期患者への情報提供を阻害する要因になっていると考えられる。妊孕性温存療法は医学的な処置ではあるものの、その説明には生殖の仕組みやマスターベーションなどの具体的な手法についての情報も含

まれるため、患者本人に説明するかどうかの決定には親の意向がより強く反映されることになる。前出の日本小児血液・がん学会会員を対象とした実態調査においても、小児・思春期がん患者に対して直接、性腺機能不全のリスクや将来の不妊の可能性、妊孕性温存療法について説明するかを決定する際に影響を受ける因子について、「マスターベーションの話はして欲しくない」「妊娠の話はして欲しくない」といった親の希望が「とても影響する」と回答した医師は51.6%に上った。学習指導要領における「はどめ規定」が象徴するように、我が国では学校現場における性教育に消極的であるだけでなく、家庭内においても性に関する話題はタブー視されている風潮がある。また、母親から息子、あるいは父親から娘に性に関する話をする場合には、異性であることから生理機能に関する正しい知識を持つことに限界があり、それも親から子への性に関する情報提供を困難にする要因の一つと考えられる。

海外においても、親が医療者に対して性や生殖に関する話題を子どもにしないことを望み、子どもへの情報提供を制限するケースがあることが報告されている¹¹⁾。また、子ども自身が医療者と性的な話をするに恥ずかしさを感じることや、嫌悪感を抱く場合もあり、特に説明の場に親が同席する場合には、その抵抗感はより大きくなるという^{12) 13)}。実際に多くの医療者が、小児・思春期の患者に性的な話をする際に、親の同席が話し合いの障壁になると感じており、そのような情報提供をする際に、医療者は親とは別に患者本人とのみ話をする場を持つべきとの指摘もある^{14) 15)}。

そこで、医療現場においていかに患者の性的な問題に対応するかが課題となるが、その際の支援モデルの1つとしてPLISSITモデル(Permission giving, Limited Information, Specific Suggestion, Intensive Therapy Model)¹⁶⁾がある。PLISSITモデルは、①性に関する相談に応じるというメッセージを出すこと、②基本的な情報の提供、③より詳細な情報の提供、④専門家による集中的な治療という4段階の介入から構成されており、特にこの第1段階の介入は、患者や家族が性について話し合う機会と雰囲気医療者が積極的に作り出すことにより、性に関する話題の抵抗感を軽減し、対話を促進することが期待できる。また国の政策的な課題としては、包括的性教育の導入がある。包括的性教育とは、UNESCOの「国際セクシュアリティ教育ガイダンス」¹⁷⁾で示されている、人権教育を基盤に人間関係を含む幅広い内容を体系的に学ぶ性教育である。自らの性や健康に関する教育を受ける権利は、子どもの基本的人権の1つであり、妊孕性に関する正しい知識を持つことは、妊孕性温存に関する理解や意思決定、話し合いの促進にもつながる。人権保障の観点からも、包括的性教育の導入は我が国における喫緊の課題と考える。

5. 妊孕性温存に関する情報提供の法的検討

これまでに妊孕性温存に関する医師の説明義務が争われた事例が1件ある¹⁸⁾。41歳の乳がん患者が抗がん剤の副作用による妊孕性低下について、医師からの説明が不十分であったことにより、卵子凍結についての自己決定権が侵害され、出産の機会が奪われたと主張したものである。裁判所は医師の説明義務違反を否定し、その判旨の中で「乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」と「小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」について触れ、当該患者の抗がん剤治療が開始された当時は、上記手引き等が策定・公表される前であったことから、医師にはこれらに沿った説明をすべき義務があったとはいえないとの判断を示した。これらのガイドラインが公表され、そこにおいて妊孕性に関する情報提供が推奨されている現在においては、患者の個別具体的な状況にはよるが、妊孕性に関する情報提供が医師の説明義務の一内容として認められる蓋然性は、この事件当時よりも高くなっていると考えられる。

通常医師が説明義務を果たすべきなのは、法的には診療契約の相手方ということになり、患者が未成年者である場合は、患者の親権者に対して説明義務を負うということになる。よって、医師は患者の親権者に対して妊孕性に関する説明を行っていれば、診療契約上の説明義務は果たしたと言えるだろう。ただ、ここ数年でわが国でも子どもの人権を尊重するための法整備が進められつつある。たとえば、令和4年の民法改正では、親権の行使に当たっては、子ども人権を尊重するとともに、その年齢及び発達程度に配慮しなければならないという民法821条の規定が新設された。また、2022年には子どもの権利条約をもとに「こども基本法」が成立し、子どもの年齢や発達程度に応じて、自己に直接関係する全ての事項に関して意見を表明する機会が確保され、それが尊重されることが基本理念として明記された。また、同年に日本小児科学会が作成した「医療における子ども憲章」においても、「必要なことを教えてもらい、自分の気持ち・希望・意見を伝える権利」が、医療における子どもの権利として明記された。このように、子どもの自己決定権を尊重しようという近年の動向を踏まえると、妊孕性温存についても子どもの最善の利益に照らし、子どもの意見や希望を尊重した情報提供や意思決定支援が行われることを法も要請していると考えられることができる。

海外における研究では、小児・思春期のがん患者の多くは、がん治療による生殖能力への影響や妊孕性温存療法に関する情報をできるだけ早い時点で知り、意思決定に参加したいと強く望んでいたとする報告がある^{19) 20) 21)}。国内研究では、小児・思春期のがん患者を対象とした「妊孕性」に焦点を当てた情報提供に関する研究は限定的であるが²²⁾、がんの病名告知に関する先行研究についてはある

程度の蓄積があり、そこでは小児がん患者の多くが、怖くても「自分のこと」として病名を知りたいと強く思っていることが報告されている^{23) 24)}。しかし、その告知の時期については、子どもによって知りたいと思う時期に大きな個人差があり、それはその時の体調や気分が大きく左右されるため、早い時期に告知することが一概に良いとは考えられないという報告もある²⁵⁾。そのため病名や病状については、個々の子どもの性格や体調などを考慮して、その子にとってベストだと思われるタイミングで告知することが望ましいと考えられる。他方で妊孕性に関する情報というのは、病名や病状の説明とは異なり、治療開始までの限られた時間の中で提供される必要があるため、その子にとってのベストなタイミングを見極めるための時間的猶予が十分にはない。さらに、妊孕性に関する説明は、治療に伴う不妊のリスクに関する情報提供にとどまらず、妊孕性温存療法を行うかどうかの意思決定も同時に迫ることになる。子どもの自己決定権の尊重は、単に患者本人に情報を提供し、決定させることではない。患者個人の性格や価値観、これまでの経験などを確認し、患者にとっての最善の説明方法を模索するとともに、説明後の心理的サポートや意思決定支援なども含めて提供することが、妊孕性温存に関するインフォームド・コンセント（アセント）において重要であると考えられる。

6. おわりに

妊孕性温存に関する情報提供は、患者の病状や背景などにより、非常に複雑かつ個別的な問題があり、特に小児・思春期の患者にとって、妊孕性の問題は現実のものとして認識しにくく、また親になることを想像しない時期に遠い将来のある時点に自己投影して考えることが求められる。また、妊孕性温存療法の中でも特に有効性が十分に証明されていない思春期前の子どもに対する卵巣組織凍結保存や精巣組織凍結保存については、その実施によって患者の生存可能性や将来の妊娠・出産の可能性に誤った希望を抱かせてしまうおそれもあることから、医師がそのような研究段階の妊孕性温存療法を提案すること自体の倫理性を問う声もある²⁶⁾。しかし、がんサバイバーが治療後に抱える悩みの中で、妊孕性の問題は上位に位置しており、がん克服後の人生において、妊孕性の問題が恋愛や結婚に対する心理的障壁となる場合があることも報告されている^{27) 28)}。妊孕性の問題は、生涯に渡り患者の性や家族形成、QOLやライフスタイルに大きな影響を及ぼす可能性がある。たとえ小児・思春期の患者であっても、その自己決定権を尊重し、可能な限り妊孕性温存に関する決定過程に関与できるように支援する必要があると考える。

小児・思春期がん患者の妊孕性温存に関する情報提供には、医学的のみならず、法的・倫理的にも検討すべき

課題が多くある。これまで一般的な医療行為、またはがん治療という文脈の中で議論されてきた患者への情報提供の問題を、がん・生殖医療という枠組みで捉え直し、その特性を考慮した上で、子どもは何を望み、どのように意思決定に関わりたいと思っているのか、そして親の意向をどこまで反映すべきなのかについて、専門の枠を超えて学際的に議論していく必要があると考える。

参考文献

- Stephanie J Lee, Leslie R Schover, Ann H Partridge, et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 24(18): 2917-2931, 2006.
- 日本癌治療学会編. 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版. 金原出版: 22-23, 2017.
- 国立がん研究センターがん対策情報センター. 患者体験調査報告書平成30年度調査. 41, 2015.
- 古井辰郎, 高井泰, 木村文則ら: 本邦におけるAYA世代がん患者に対する妊孕性に関する支援体制—がん専門医調査の結果より—, 癌と化学療法. 45(5): 841-846, 2018.
- 鈴木直, 小児・思春期のがん患者とその親に対する妊孕性温存の情報提供とインフォームドアセントのあり方に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「小児・AYA世代がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の均てん化に向けた臨床研究」令和元年度総括・分担研究報告書. 2020. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192021/201908008A_upload/201908008A0006.pdf, (2023.8.4)
- Tadashi Maezawa, Nao Suzuki, Hiroki Takeuchi, et al.: Identifying Issues in Fertility Preservation for Childhood and Adolescent Patients with Cancer at Pediatric Oncology Hospitals in Japan. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 11(2): 156-162, 2022.
- Cecilia Vindrola-Padros, Karen E. Dyer, John Cyrus, et al.: Healthcare Professionals' Views on Discussing Fertility Preservation with Young Cancer Patients: A Mixed Method Systematic Review of the Literature. *Psychooncology*. 26(1): 4-14, 2017.
- 堀浩樹: 小児保健とプレパレーション—子どもの力と共に—子どもの病気の説明—白血病・小児がんの場合—. *小児保健研究*. 68(2): 185-190, 2009.
- 山下早苗: 小児がんの子どもへの病名・病状説明に対して親が抱く不確かさ. *日本小児看護学会誌*. 19(3): 9-17, 2010.
- 袋田沙織・堀田法子: 小児がんの子どもへ母親が病状説明をすることに対する思い—幼児期後期から学童期前期の子どもをもつ母親を対象に—. *日本小児看護学会誌*. 28: 265-273, 2019.
- Martine C de Vries, Dorine Bresters, Dirk P Engberts, et al.: Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 53(3): 386-391, 2009.
- Gwendolyn P Quinn, Susan T Vadaparampil, Fertility Preservation Research Group: Fertility Preservation and Adolescent/Young Adult Cancer Patients: Physician Communication Challenges. *Journal of Adolescent Health*. 44(4): 394-400, 2009.
- Leonore F Albers, Soemeya F Haj Mohammad, Olga Husson, et al.: Exploring Communication About Intimacy and Sexuality: What Are the Preferences of Adolescents and Young Adults with Cancer and Their Health Care Professionals?. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 9(2): 222-238, 2020.
- Natasha N Frederick, Kristin Bingen, Sharon L Bober, et al.: Pediatric oncology clinician communication about sexual health with adolescents and young adults: A report from the children's oncology group. *Cancer Medicine*. 10(15): 5110-5119, 2021.
- Natasha N Frederick, Kevin Campbell, Lisa B Kenney, et al.: Barriers and facilitators to sexual and reproductive health communication between pediatric oncology clinicians and adolescent and young adult patients: The clinician perspective. *Pediatric Blood & Cancer*. 65(8): e27087, 2018.
- Jack S. Annon: The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. *Journal of Sex Education and Therapy*. 2(1): 1-15, 1976.
- ユネスコ編(浅井春夫, 長香織, 田代美江子ら訳): 国際セクシュアリティ教育ガイダンス(改訂版)—科学的根拠に基づいたアプローチ, 明石書店, 2020.
- 東京地裁平成30年(ワ)第27514号令和2年1月23日判決.
- Gwendolyn P Quinn, Devin Murphy, Caprice Knapp, et al.: Who decides? Decision making and Fertility Preservation in Teens with Cancer: A Review of the literature. *Journal of Adolescent Health*. 49(4): 337-346, 2011.
- Marilyn Crawshaw, Patricia Sloper: A qualitative study of the experiences of teenagers and young adults when faced with possible or actual fertility impairment following cancer treatment. University of York, 2006.
- Fiona Whyte, Lorraine Smith: A literature review of adolescence and cancer. *European Journal of Cancer Care*. 6: 137-146, 1997.
- 中村健太郎, 高江正道, 伊藤薫ら: 小児患者における妊孕性温存療法に対する理解度と意識に関する調査. *日本がん・生殖医療学会誌*. 6: 130, 2023.
- 古谷佳由理: 外来における小児がん患者への病名告知に対する看護援助. *千葉看護学会誌*. 5(2): 55-60, 1999.
- 東山由実他: 小児がん患者に対する告知の意義と告知以後のQOLに関するアンケート調査. *小児がん*. 31(3): 530, 1994.
- 伊藤久美, 恒松由記子, 佐々木祥子ら: 小児がんを体験した子どもが語る「自分の病名を知りたい」と思うとき. *日本小児看護学会誌*. 19(1): 43-49, 2010.
- Rosalind J McDougall, Lynn Gillam, Clare Delany, et al.: Ethics of fertility preservation for prepubertal children: should clinicians offer procedures where efficacy is largely unproven?. *Journal of Medical Ethics*. 44(1): 27-31, 2018.
- 京盛愛枝, 波崎由美子, 上澤悦子: AYA世代にある小児がん経験者のがん治療体験による恋愛や結婚、親になることへの過程—マステリー理論による半構造化面接を実施して—. *日本生殖看護学会誌*. 15(1): 27-34, 2018.
- 岸田徹, 山谷佳子: AYA世代がんサバイバーの恋愛や結婚に関する認識の研究. 公益財団法人がん研究振興財団 平成28年度がんサバイバーシップ研究年間報告書. 1-21, 2017.

—原著—

女性がんサバイバーの妊孕性支援に関する 看護師、助産師の認識

The Perceptions of Fertility Support in Nurses and midwives for Female Cancer Survivors

那須 明美

Akemi Nasu

山陽学園大学看護学部看護学科

Faculty of Nursing Department of Nursing Sanyo Gakuen University

抄録:

女性がんサバイバーは、がん治療と妊孕性温存療法の2重の意思決定をがんの受容過程において、卵巢毒性のあるがん治療開始の限られた時間に、その後のライフプランを基盤に、夫や家族の思いも考慮しながら行なうこととなる。そのため、妊孕性温存療法への選択は容易ではなく、適切な時期に十分な情報提供がなされ、意思決定葛藤や苦悩している女性への支援に看護師、助産師の役割は大きい。本研究は、看護師、助産師の女性がんサバイバーの妊孕性支援に関する認識を職業的アイデンティティや倫理的行動認識の側面から明らかにし、妊孕性支援のあり方を検討することを目的とした。看護師、助産師を対象者に、無記名自記式質問紙法にて調査を実施した。結果、女性がんサバイバーの妊孕性支援を知っている看護師は45%、助産師は55%であり、所属施設で妊孕性温存療法の実施状況を看護師の46%、助産師の65%が把握していた。また、女性がんサバイバーの妊孕性支援の経験がある者は3%であった。看護師について、看護師の職業的アイデンティティ尺度での高低群の2群間比較では、「育児希望の確認」で有意差があった。改訂版看護師の倫理的行動尺度の高低2群間比較では、合計点と「育児希望の確認」、「妊孕性温存療法の存在の告知」、「妊孕性に関する不安や思いの傾聴」、「妊娠・出産・育児の支援」「養子縁組の紹介」で有意差があった。両尺度での助産師における比較に有意差はなかった。女性がんサバイバーの妊孕性支援は、看護師、助産師の知識不足があり、妊孕性支援に必要な知識を持つことが喫緊の課題である。また、助産師もリプロダクティブ・ライツに配慮し、妊娠、出産、育児へと継続した妊孕性支援の実践が期待できる。看護師、助産師は、職業的アイデンティティや倫理的行動認識を高め、支援役割認識を強化することと対象者の実情に応じた看護臨床判断力の向上が、多職種で協働する妊孕性支援の充足に繋がる。

キーワード: 女性がんサバイバー、妊孕性支援、看護師、助産師

緒言

がんサバイバーとは、がんと診断されたその瞬間から、その後の一生を生きていく人であり¹⁾、女性がんサバイバーの一生において、妊孕性は重要である。近年、妊孕性温存療法(Fertility Preservation: FP)の普及により、がんの治療後に子どもを得ることが可能な時代となった。しかし、40歳未満のがんと診断された女性への妊孕性温存に関する情報提供の割合は26.6%と低く²⁾、臨床現場の最大の倫理的課題がある³⁾。米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)のガイドラインからも、すべてのヘルスケア提供者は、妊孕性温存療法について女性がんサバイバーと話し合い、選択肢について相談すべきであることは知られている⁴⁾。わが国でも、地域がん診療連携拠点病院の指定要件として、院内または地

域の当該診療科への妊孕性温存に関する情報提供や診療連携体制の整備が盛り込まれ⁵⁾、妊孕性支援は充足しつつある。卵巢毒性のある治療が必要な女性がんサバイバーは、がん告知の受容過程で、がん治療と妊孕性温存療法の2重の意思決定が必要である。さらに、身体的・心理的・経済的負担があるなかで、妊孕性温存療法の選択を治療開始の限られた時間にごん治療後のライフプランを考え、夫や家族の思いも含め決定することとなる。そのため、妊孕性温存療法への選択は容易ではなく、意思決定葛藤を生じる場合もあろう。適切な時期に十分な情報提供がなされ、意思決定葛藤や苦悩している女性への支援に看護師、助産師の役割は大きい。

にも拘わらず、先行研究では、医療者の知識不足が情報提供の障壁として存在しており^{6,7)}、看護師は性の話題を切り出しにくい等、多くの困難さを感じ、妊孕性支援に

受付日: 2023年6月19日/受理日: 2023年10月8日

著者連絡先: 那須 明美

山陽学園大学看護学部看護学科: 〒703-8501 岡山県岡山市中区平井1丁目14-1

電話: 086-272-6254 E-mail: akemi_nasu@sguc.ac.jp

踏み込めない思いがあることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また、「看護師が関わる重大な問題ではない」といった役割認識の課題¹¹⁾や倫理的懸念¹²⁾もある。一方、性と生殖の専門職として、女性の一生を支えるべき助産師にとっては、女性がんサバイバーの妊孕性温存療法実施への意思決定支援は、自らの子を得て家庭を形成する権利、リプロダクティブ・ライツ(性と生殖に関する権利)に配慮したケアであり¹³⁾、重要な支援課題である。看護職の妊孕性支援に対する消極的姿勢の要因には、看護実践や看護の質向上への取り組みに対する職業的発達や適応への意識である職業的アイデンティティ^{14, 15)}が関与していると考えた。さらに、がん患者の妊孕性温存には倫理的懸念が指摘され、倫理的行動を実践するということは、患者にとっての最善を考えて行動を起こしていくことであり¹⁶⁾、倫理的行動認識も妊孕性支援への行動に影響していると考えた。看護職の職業的アイデンティティや倫理的行動認識の向上が、女性がんサバイバーの妊孕性支援能力の向上に繋がり、困難感の解決の一助となると考えるが、職業的アイデンティティや倫理的行動認識の側面から、女性がんサバイバーの妊孕性支援に関する看護師、助産師の認識を明らかにした研究は見当たらない。そのため、本研究は、看護師、助産師の女性がんサバイバーの妊孕性支援に関する認識を職業的アイデンティティや倫理的行動認識の側面から明らかにすることを目的とした。

方 法

1. 研究対象

日本病院会会員一覧¹⁷⁾から、Excelのランダム抽出機能を用いて選択した500病院の施設責任者及び看護部責任者へ研究依頼を行ない、同意の得られた17施設(3.40%)の看護師、助産師を対象者とした。

2. 研究方法

郵送式無記名自記式質問紙法

3. 調査期間

2019年7月から2019年12月

4. 質問紙の内容

- 1) 基本属性、所属施設の妊孕性温存療法実施状況、妊孕性支援を知っているか、妊孕性支援の経験の有無
- 2) 女性がんサバイバーの妊孕性支援の看護職の役割認識

女性がんサバイバーの妊孕性支援の看護職の役割認識については、国内外の先行研究を基に、女性がんサバイバーの妊孕性支援の看護職の役割と考えられる9項目を看護学の研究者3名間で抽出し、意見が一致するまで検討を重ねた。認識の程度を数値化するため評価を「1. 当て

はまらない」～「5. 当てはまる」の5段階に設定した。スコアが高いほど看護職の役割意識が高いことを示す。

3) 看護師の職業的アイデンティティ尺度(Professional Identity Scale for Nurses : PISN)¹⁸⁾

看護師の職業的アイデンティティ尺度は、佐々木らにより開発された20項目から構成され、5段階評価である。逆転項目は逆転処理を行ない、スコアが高いほど看護職の職業的アイデンティティ意識(自己信頼、斉一性、連続性、自尊感情、適応感)が高いことを示す。尺度の信頼性と一次元性は、佐々木らにより確認されている。

4) 改訂版看護師の倫理的行動尺度¹⁹⁾

改訂版看護師の倫理的行動尺度は、大出により開発、改訂されている15項目から構成され、6段階評価である。逆転項目は逆転処理を行ない、スコアが高いほど原則に依拠した行動を行えていることを示す。尺度の妥当性は大出が検証している。

各尺度の使用に関しては、尺度開発者に使用承諾を得た後、尺度編成することなく調査項目とした。

質問紙は、看護師、助産師6名にプレテストを行ない、その結果を基に内容を検討し、修正を行なった後に調査した。

5. 分析方法

1) 基本属性：単純集計

2) 女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識

統計ソフトSPSS Ver.28を用いて、女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識の得点の平均値を算出し、看護師と助産師の平均値の2群間比較、看護師の職業的アイデンティティ尺度の高低2群間比較、改訂版看護師の倫理的行動尺度の高低2群間比較をMann-WhitneyのU検定で行なった。有意水準は両側検定で5%未満とした。

6. 倫理的配慮

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おり、広島文化学園大学倫理委員会の承諾(承認番号1806)を得て実施した。対象者については、調査目的、調査への参加の自由意思、参加を拒否しても何ら不利益を被らないことを書面で説明し、研究協力の同意を得た。自記式質問紙は無記名とし、個人情報保護やプライバシー保護に努めた。

結 果

質問紙1000件配布の内、回答は393件(回収率39.3%)、有効回答数は311件(有効回答率79.1%)であった。

基本属性等は表1に示した。対象者は、看護師163名(52.2%)、助産師19名(6.1%)が、がん診療連携拠点

表1 アンケート結果（基本属性等）

項目		看護師 (n=280) 平均値±標準偏差		助産師 (n=31) 平均値±標準偏差	
年齢		40.1±10.7		43.9±8.7	
就業年数		17.2±10.5		19.8±10.1	
看護師の職業的アイデンティティ尺度		68.4±11.1		70.6±10.8	
改訂版看護師の倫理的行動尺度		64.8±8.0		67.2±5.8	
項目	内訳	人数	%	人数	%
高度実践看護師・認定看護師資格	がん化学療法看護認定看護師	3	1.1	0	0.0
	がん放射線療法認定看護師	1	0.4	0	0.0
	がん看護専門看護師	0	0.0	0	0.0
	乳がん看護認定看護師	0	0.0	0	0.0
	不妊症看護認定看護師	0	0.0	0	0.0
	その他	13	4.6	1	3.2
就業経験施設の種類の (複数回答あり)	無	263	93.9	30	96.8
	大学病院	125	0.4	3	9.7
	複数科病院	271	96.4	29	93.7
	単科病院	18	6.4	6	19.4
	診療所・クリニック	18	6.4	3	9.7
	教育機関	5	1.8	0	0.0
所属施設の機能	その他	8	2.9	2	6.5
	がん診療連携拠点病院	163	58.2	19	61.3
	生殖補助医療実施施設	4	1.4	0	0.0
	両方	18	6.4	1	3.2
	どちらでもない	95	33.8	11	36.5
所属施設での女性がんサバイバーの妊孕性温存療法の実施状況	妊孕性温存療法をしている	12	4.3	2	6.5
	他の生殖医療施設へ紹介	37	13.2	5	16.1
	していない	81	28.9	13	41.9
	わからない	150	53.6	11	35.5
女性がんサバイバーの妊孕性支援を知っているか	はい	126	45.0	17	54.8
	いいえ	154	55.0	14	45.2
女性がんサバイバーの妊孕性支援の経験	有	10	3.6	0	0.0
	無	270	96.4	31	100.0

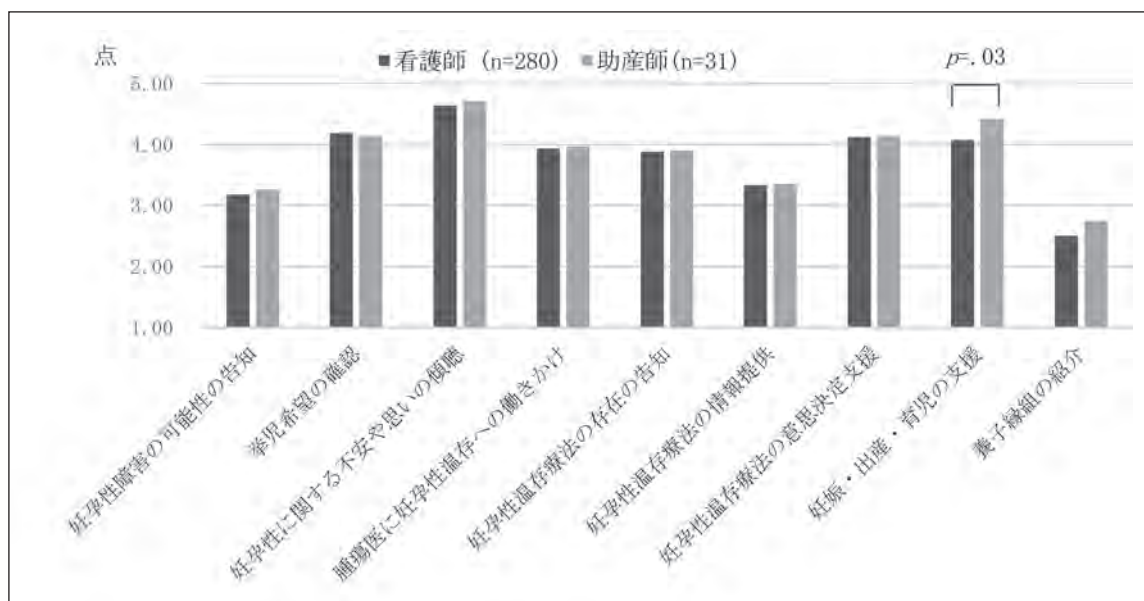


図1 女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識

表2 看護師の職業的アイデンティティ尺度と女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識の関係

看護師の職業的アイデンティティ尺度平均値群別	サバイバーの妊孕性支援の役割認識	看護師 (n=280)		助産師 (n=31)	
		Mean	p	Mean	p
高値群	合計点	34.16	.08	35.35	.63
低値群		32.73		33.64	
高値群	育児希望の確認	4.36	.04*	4.06	.43
低値群		4.05		4.29	
高値群	腫瘍医に妊孕性温存への働きかけ	3.92	.98	4	.78
低値群		3.95		4	
高値群	妊孕性障害の可能性の告知	3.27	.06	3.59	.15
低値群		2.96		2.71	
高値群	妊孕性温存療法の存在の告知	3.94	.07	3.82	.66
低値群		3.71		4	
高値群	妊孕性温存療法の情報提供	3.38	.08	3.47	.63
低値群		3.09		3.14	
高値群	妊孕性に関する不安や思いの傾聴	4.71	.05	4.71	.87
低値群		4.49		4.71	
高値群	妊孕性温存療法の意思決定支援	4.15	.18	4.18	.72
低値群		4.00		4	
高値群	妊娠・出産・育児の支援	4.03	.41	4.53	.28
低値群		3.93		4.21	
高値群	養子縁組の紹介	2.40	.30	3	.28
低値群		2.55		2.57	

 * $p < .05$ ** $p < .01$

病院に勤務していた。対象者の職業内訳は、看護師280名(90.0%)、助産師31名(10.0%)であった。所属施設で妊孕性温存療法の実施状況を看護師130名(46.4%)、助産師20名(64.5%)が把握していた。女性がんサバイバーの妊孕性支援を知っていると回答した看護師は126名(45.0%)、助産師は17名(54.8%)であり、女性がんサバイバーの妊孕性支援の経験があったものは、看護師のみの10名(3.6%)であった。

女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識の9項目平均値では、看護師では、「妊孕性に関する不安や思いの傾聴」、「育児希望の確認」、「妊孕性温存療法の意思決定支援」、「妊娠・出産・育児の支援」、「腫瘍医に妊孕性温存への働きかけ」、「妊孕性温存療法の存在の告知」、「妊孕性温存療法の情報提供」、「妊孕性障害の可能性の告知」、「養子縁組の紹介」の順であった。看護師と助産師の比較では、助産師の「妊娠・出産・育児の支援」が有意に高かった($p=.03$)(図1)。

看護師の職業的アイデンティティ尺度は、看護師の平均値は68.4点、助産師は70.6点であった。看護師について、看護師の職業的アイデンティティ尺度の平均値68.4点を基準に高値群(n=144)と低値群(n=136)に分類し、女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識得点の平均値を比較した。その結果、「育児希望の確認」($p=.01$)に有意差があった。助産師においても、看護師の職業的アイデンティティ尺度の平均値70.6点を基準に高値群(n=17)と低値群

(n=14)に分類し、女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識得点の平均値を比較したところ、有意差はなかった(表2)。

看護師について、改訂版看護師の倫理的行動尺度の平均値64.8点を基準に高値群(n=131)と低値群(n=149)に分類し、妊孕性支援の役割認識得点を比較したところ、合計点($p<.05$)と「育児希望の確認」($p<.01$)、「妊孕性温存療法の存在の告知」($p<.01$)、「妊孕性に関する不安や思いの傾聴」($p<.01$)、「妊娠・出産・育児の支援」($p<.05$)、「養子縁組の紹介」($p<.01$)で有意差があった。助産師の改訂版看護師の倫理的行動尺度の平均値67.2点を基準に、高値群(n=16)と低値群(n=15)に分類し、女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識得点の比較では、有意差はなかった(表3)。

考 察

本調査では、女性がんサバイバーの妊孕性支援を知っている看護師は45%、助産師は55%であり、所属施設で妊孕性温存療法の実施状況を看護師の46%、助産師の65%が把握していた。また、実際に、女性がんサバイバーの妊孕性支援の経験がある者は、わずか3%であった。これらのことから、女性がんサバイバーの妊孕性支援はいまだ知識の普及が進んでおらず、支援実績の少ない状況である。さらに、女性がんサバイバーの妊孕性支援の役

表3 改訂版看護師の倫理的行動尺度と女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識の関係

改訂版看護師 の倫理的行動 尺度平均値群 別	女性がんサバイバーの妊孕性支援の役割認識	看護師 (n=280)		助産師 (n=31)	
		Mean	p	Mean	p
高値群	合計点	34.3	.01*	34.7	.84
低値群		32.7		34.5	
高値群	育児希望の確認	4.4	.00**	4.3	.53
低値群		4.1		4.1	
高値群	腫瘍医に妊孕性温存への働きかけ	4.0	.19	3.9	.64
低値群		3.9		4.1	
高値群	妊孕性障害の可能性の告知	3.3	.06	3.1	.69
低値群		3.0		3.3	
高値群	妊孕性温存療法の存在の告知	4.0	.00**	4.1	.49
低値群		3.7		3.7	
高値群	妊孕性温存療法の情報提供	3.3	.13	3.3	.87
低値群		3.2		3.4	
高値群	妊孕性に関する不安や思いの傾聴	4.8	.00**	4.8	.55
低値群		4.5		4.7	
高値群	妊孕性温存療法の意思決定支援	4.2	.11	4.1	.98
低値群		4.0		4.1	
高値群	妊娠・出産・育児の支援	4.1	.04*	4.3	.66
低値群		3.9		4.5	
高値群	養子縁組の紹介	2.4	.00**	2.9	.80
低値群		2.6		2.7	

* $p < .05$ ** $p < .01$

割認識では、知識を必要とする情報提供に消極的であった。今回の調査結果の看護師、助産師の知識の普及は、2016年の宮本の調査²⁰⁾と同様であったが、小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業²¹⁾開始など、近年、妊孕性支援体制は進捗している。妊孕性支援不足は、患者を孤独にさせ²²⁾、女性の苦悩は計り知れない。妊孕性支援を充足させることは、女性の苦悩への看護であり重要である。妊孕性温存に関する意思決定支援における看護師の困難に、知識・経験の不足がある²³⁾。看護師、助産師の知識不足が情報提供にも影響していると考えられる。そのため、まず、多くの看護師、助産師が妊孕性支援に必要な知識を持つことが、喫緊の課題であり、看護基礎教育からの教育の充足と妊孕性支援に関する教育システム構築も必要と考える。

助産師に着目すると、女性がんサバイバーの妊孕性支援への関心は高いが、支援実践状況にはない。助産師の妊孕性支援の役割認識は、女性がんサバイバーの妊娠・出産・育児の支援は勿論であるが、そのほかの役割認識は看護師と同様である。E.H.エリクソンは、その成人期の発達課題に、親密性と新たな物を産み出すこと、創造すること、自分の子どもの養育に限らない社会的子育ておよび子の出産を包含している概念である生殖性(generativity)を挙げている。がんサバイバーの女性が子どもを持つことを希求する思いは、女性として自然のことである²⁴⁾。妊孕性支援は、単なる個人の子どもの持ちたい希望を叶える自由

だけではなく、発達課題におけるgenerativityへの支援であり、助産師にとっても重要な支援である。女性がんサバイバー妊孕性支援は、リプロダクティブ・ライツに配慮し、女性の思いの把握と傾聴から、意思決定支援を基盤に、妊孕性温存療法への支援とその後の妊娠、出産、育児へと継続的な支援が必要である。性と生殖の専門職である助産師においても、女性がんサバイバーの妊娠前から、さらには妊娠中・出産・育児の支援へと継続的された支援の実践が期待できると考える。

また、看護師の職業的アイデンティティ尺度と改訂版看護師の倫理的行動尺度の高い看護師は、女性がんサバイバーの妊孕性支援役割認識が高い傾向にあった。看護師としての確固たるアイデンティティを獲得していくことが、よりよいケアを行ううえで、またその人の職業的発達のうえで重要である²⁵⁾と述べていることから、高い職業的アイデンティティと評価される看護師は、良いケアを行うための職業的発達意識を兼ね備えている看護師であると評価できると考える。そのため、職業的発達意識や倫理的行動認識を高めることで、意思決定支援を基盤とした妊孕性支援のパートナーシップを継続的に実践する役割認識を強化することが可能となり、看護実践能力の向上に繋がると考える。一方、養子縁組に関しては、倫理的行動意識と負の関係にあり、倫理的行動意識から養子縁組の情報提供に躊躇することも考えられ、対象者の実情に応じた適切な支援をアセスメントする能力向上も課題であると考えられる。

女性がんサバイバーの妊孕性支援は、がん治療の妊孕性へ影響を知った女性の思いと負担を前提に、医療者の知識と支援システムが妊孕性温存に影響し、妊孕性温存療法に関する意思決定への準備を経て、挙児への思いの把握と傾聴から、意思決定支援を中心とした専門職チームケアである²⁶⁾。がん看護に従事する看護師は、がん治療への意思決定支援から、様々ながん治療中の看護、さらには、その人の一生を通じての継続された看護を実践している。がんと診断された女性の妊孕性温存に関する思いは様々であろう。がん治療後の妊娠、出産、さらには、育児においても、母乳育児などの母子の健康に関して、助産師の立場からの相談のニーズもあると考える。そのため、女性がんサバイバーの妊孕性支援は、がん看護の一部であり、母性看護でもある。がんと診断された女性がその一生の経過の中で、妊孕性を温存し、その人らしい生活を実践するためのケアには、看護師と助産師が知識面で互いに補完しながら、また、女性の相談に応じられる情報共有や支援体制整備が充足することも重要と考える。また、多職種が連携、協働し、チームとして実践していくことで妊孕性支援が充足すると考える。

尚、本研究の調査では、看護師と助産師の対象者数の差が大きいため、結果の解釈には限界がある。今後は、調査を重ね比較検討を進めていきたい。

謝 辞

今調査に参加いただきました全国の看護師、助産師の皆様へ深謝致します。

本稿は、広島文化学園大学大学院に提出した博士論文の一部である。

本研究における利益相反は存在しない。

引用文献

- 1) Kenneth DM(勝俣範之訳)：がんサバイバー—医学・心理・社会的アプローチでがん治療を結いなおす。東京：医学書院：2-6,2012.
- 2) 国立がん研究センターがん対策情報センター。患者体験調査報告書 平成30年度調査。https://www.ncc.go.jp/jp/cis/divisions/health_s/H30_all.pdf, (2022.7.23)
- 3) 石原理：“がん・生殖医療で生じる倫理的課題・問題は？”，大須賀稯・鈴木直。女性ヘルスケアpractice3がん・生殖医療ハンドブック-妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド。大阪：メディカ出版：55,2017.
- 4) 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.
- 5) 厚生労働省。がん診療連携拠点病院等の整備について。https://www.mhlw.go.jp/content/000347080.pdf. (2019.1.26)
- 6) 北島惇子，升谷英子，小池万里子ら：化学療法を受ける生殖年齢にあるがん患者の妊孕性ケアに対して看護師が抱く困難。大阪

- 大看誌。26(1)：10-19, 2020.
- 7) Goossens J, Delbaere I, Van Lancker A, et al:Cancer patients' and professional caregivers' needs, preferences and factors associated with receiving and providing fertility-related information: a mixed-methods systematic review. Int J Nurs Stud. 51(2):300-319,2014.
- 8) 土橋千咲，荒尾晴恵，野澤美江子：がん患者の妊孕性温存に関する意思決定に向けた情報収集・相談の様相と困難。大阪大看誌。25(1)：18-25, 2019.
- 9) 高橋奈津子，林直子，森明子ら：女性乳がん患者の妊孕性温存に関する意思決定支援における看護師の困難。聖路加国際大紀。5：22-28, 2019.
- 10) 服部佐知子，山本真実，布施恵子ら：がんを患うAYA世代の人々への支援において看護職が心がけていることと困難さ。岐阜大紀。21(1)：27-36, 2021.
- 11) 北島惇子，升谷英子，高見亜美ら：化学療法を受ける生殖年齢にあるがん患者の妊孕性看護に対する看護師の捉え。日がん看会誌。31(特別)：150, 2017.
- 12) 鈴木久美，林直子，藤田佐和ら：日本におけるがん看護研究の優先性-2016年日本がん看護学会会員によるWeb調査-教育・研究活動委員会報告(平成27～28年度)。日がん看会誌。31：57-65, 2017.
- 13) 己斐秀樹：“がん治療による妊孕性・生殖機能喪失で生じる倫理的問題は？”。大須賀稯・鈴木直。女性ヘルスケアpractice3がん・生殖医療ハンドブック-妊孕性・生殖機能温存療法の実践ガイド編。大阪：メディカ出版：37, 2017.
- 14) Fagermoen MS:Professional identity: values embedded in meaningful nursing practice. J Adv Nurs. 25(3) :434-41, 1997.
- 15) 畠中易子，遠藤善裕：看護実践能力と職業的アイデンティティの関連から見る中堅看護師の実態。滋賀医大看護学ジャーナル。14(1)：13-17, 2016.
- 16) 大出順：看護師の倫理的行動と組織風土がバーンアウトに与える影響の検討。帝京科学大紀。17：23-31, 2021.
- 17) 日本社団法人日本病院会。日本病院会 会員一覧。http://www.hospital.or.jp/shibu_kaiin/. (2019.7.29)
- 18) 佐々木真紀子，針生亨：看護師の職業的アイデンティティ尺度(PISN)の開発。日看科会誌。26(1)：34-41, 2006.
- 19) 大出順：看護師の倫理的行動尺度改訂版の作成。日看倫理会誌。11(1)：13-19, 2019.
- 20) 宮本志織：悪性腫瘍の治療に関与する医療スタッフにおける生殖機能温存についての知識・意識と相談・支援の実態。岡山大学大学院保健学研究科看護学分野助産学コース修士論文：1-36, 2017.
- 21) 厚生労働省。小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業。https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html. (2023.6.12)
- 22) Goossens J, Delbaere I, Beeckman D, et al.:Communication difficulties and the experience of loneliness in patients with cancer dealing with fertility issues: a qualitative study. Oncol Nurs Forum. 42(1):34-43, 2015.
- 23) 高橋奈津子，林直子，森明子ら：女性乳がん患者の妊孕性温存に関する意思決定支援における看護師の困難。聖路加国際大紀。5：22-28, 2019.
- 24) Erikson EH(村瀬孝雄，近藤邦夫訳)：ライフサイクル，その完結。東京：みすず書房：88, 1989.
- 25) 佐々木真紀子，針生亨：看護師の職業的アイデンティティ尺度(PISN)の開発。日看科会誌。26(1)：34-41, 2006.
- 26) 那須明美：女性がんサバイバーの妊孕性支援の概念分析。日がん看会誌。34：18-25, 2020.

—原著—

妊孕性温存目的の凍結精子の予後と 原疾患治療後の精液所見および ART 成績

Reproductive outcome in infertility patients who performed sperm cryopreservation for fertility preservation

柴崎 世菜^{1) 4)}、服部 裕充^{1) 2) 3) 4)}、宮本 若葉^{1) 4)}、中村 祐介^{3) 4)}、田井 俊宏^{1) 2)}、
戸屋 真由美¹⁾、橋本 朋子^{2) 4)}、熊谷 仁³⁾、五十嵐 秀樹¹⁾、京野 廣一^{1) 2) 3) 4)}

Sena Shibasaki^{1) 4)}, Hiromitsu Hattori^{1) 2) 3) 4)}, Wakaba Miyamoto^{1) 4)}, Yusuke Nakamura^{3) 4)}, Toshihiro Tai^{1) 2)},
Mayumi Toya¹⁾, Tomoko Hashimoto^{2) 4)}, Jin Kumagai³⁾, Hideki Igarashi¹⁾, Koichi Kyono^{1) 2) 3) 4)}

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) 京野アートクリニック盛岡
3) Kyono ART Clinic Morioka

4) 京野アートクリニック品川・日本卵巣組織凍結保存センター
4) Kyono ART Clinic Shinagawa・HOPE

抄録:

【目的】近年、男女ともに妊孕性温存治療が広く実施されているが、凍結保存後の予後や治療成績に関する報告は少ない。本研究では、妊孕性温存目的で凍結した精子の予後と ART 治療成績を明らかにすることを目的とした。

【方法】1997年1月～2022年9月に精子凍結を試みた311例を対象とし、その後の使用状況、ART 治療を実施した38例の治療成績、精液所見を後方視的に検討した。

【結果】精子凍結を試みた症例の年齢（平均±標準偏差）は30.3±8.6歳で、92.6%（288/311）が凍結に至った。使用状況は廃棄済みが68.1%（196/288）、凍結保存中が28.8%（83/288）、搬送等が3.1%（9/288）であり、使用率としては13.2%（38/288）であった。使用した38症例のうち、精子を融解し人工授精を実施したが妊娠に至らず、その後顕微授精を施行した症例が1症例、顕微授精目的が37症例であった。凍結保存期間（平均±標準偏差）は3.5±3.2年で、最長保管期間は19.0年であった。廃棄理由の内訳は、患者による更新申請がなく期限切れにて廃棄したものが71.4%（140/196）と最も多く、次いで患者による廃棄申請が18.9%（37/196）、死亡7.7%（15/196）、不明2.0%（4/196）であった。ART 治療実施例における原疾患治療前後の精液所見の比較では、凍結時の精子濃度中央値（範囲）は20.2（4.7-56.2）×10⁶/mL、ART 治療時では2.0（0.0-14.4）×10⁶/mL、運動率は50.0（40.0-68.5）%、31.0（0.0-43.4）%と、ART 治療開始時に有意に低下し（p<0.05）、無精子症を呈した症例が6例確認された。採卵数（平均±標準偏差）は7.7±5.9個、受精率は60.8%（251/413）、胚盤胞率は54.6%（113/207）であった。胚移植周期あたりの妊娠率は39.5%（34/86）、出産率は30.2%（26/86）で、ART 実施例の60.5%（23/38）が生児獲得まで至った。

【結論】挙児希望にて ART 治療を実施した症例において原疾患治療後に無精子症を呈した症例が確認されたこと、顕微授精を施行した症例の半数以上が生児獲得に至ったことから、精子凍結の有効性が示唆された。しかし、凍結保存後に連絡がとれず期限切れにより廃棄する症例が多数確認され、凍結期間が長期化する妊孕性温存症例に対するフォロー体制の構築が今後の課題であると考えられる。

キーワード：妊孕性温存、精子凍結、ART 成績、妊娠成績、凍結精子の使用状況

受付日：2023年8月29日／受理日：2023年10月11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 高輪コート5F

電話：03-6408-4708 E-mail: info@ivf-kyono.or.jp

緒 言

悪性腫瘍、自己免疫疾患の治療における外科的処置、化学療法および放射線療法は、生殖機能を低下させるリスクがあり、主として思春期・若年成人 (Adolescent and young adult: AYA) 世代の Quality of life (QOL) を著しく低下させる一因となり得る。近年、妊孕性温存治療は以前より広く認知されつつあり、患者の QOL 向上を目指すべく、実施されるようになったが、これは主として都道府県ごとのネットワークの拡充¹⁾、2021年度からの厚生労働省の小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業²⁾が後押ししていると思われる。また、当院では、患者に対して妊孕性温存治療に関する情報提供を、遠隔診療ツールを活用しながら無料で行っており、これらの取り組みも妊孕性温存治療の拡大に寄与できるものと期待している³⁾。生殖補助医療に関わる妊孕性温存の方法は、小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン2017年版で提示されている⁴⁾。女性の場合、パートナーがいない場合は未受精卵子、いる場合は未受精卵子または受精卵凍結が挙げられるが、思春期前の性成熟が未熟である場合や時間的猶予がない症例は、卵巣組織凍結を考慮する必要がある⁵⁾。男性は日帰りで実施が可能な精子凍結保存が一般的に行われている⁶⁾。日本産科婦人科学会では、医学的介入により造精機能低下の可能性がある場合、精子凍結保存の実施を可能とする見解を2007年に発表し⁷⁾、日本泌尿器科学会も2021年に同様の見解を示している⁸⁾。American society of clinical oncology (ASCO) による2018年のガイドラインにおいても、精子形成が開始された男性に対する精子凍結保存は有効であると記されている⁹⁾。

本邦の男性担がん患者の精子凍結の現状に関して、凍結時における原疾患治療前後の凍結実施率や精液所見の比較検討から、原疾患治療前の精子凍結の重要性が示唆されている^{10, 11)}。しかしながら、その後の凍結精子の使用状況や妊娠成績、原疾患治療後の精液所見についての報告は少なく、必要な症例に対して妊孕性温存療法が適切に実施されているのか明らかではない。我々は、2018年に原疾患治療前後の造精機能を評価し、精子凍結の有効性に関する報告を行ったが¹²⁾、本研究では精子凍結保存後の使用・保管状況と凍結精子を用いた ART 治療成績、さらに ART 実施症例における原疾患治療前後における精液所見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2022年9月に当法人 (仙台、高輪、盛岡、品川) において妊孕性温存目的による精子凍結を試みた311症例を対象とした。精子凍結を実施した症例につ

いて、患者背景、その後の使用状況を調査した。さらに、凍結精子を使用し ART 治療を施行した38症例72周期の培養成績、臨床成績について検討した。

精子凍結を施行した施設は、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、受精卵の凍結・保存に関する登録施設に認定されており、妊孕性温存目的による卵子、胚、精子の凍結保存を実施している。日本産科婦人科学会の登録施設の認定年度は、仙台院1995年、高輪院2012年、盛岡院2019年、品川院2016年である。精子凍結保存は、原疾患治療施設と連携を取り、医学的介入による造精機能低下と不妊治療に関する十分なインフォームド・コンセントを行った上で実施した。また、本研究は当院の倫理委員会による審議承認を受けて行われ、オプトアウトの手続きについてはホームページ上に掲載した (承認番号: 4815-20220924)。凍結精子の凍結保存期間は1年間で、凍結を継続する場合は1年ごとの更新を必須とし、廃棄する際は、患者意思による廃棄の申請書提出を原則とするが、凍結期限まで更新手続きがない場合は廃棄とした。凍結保存期間中に本人が死亡した場合は、配偶者または親族に確認を行い、廃棄した。精液検査は、検査実施時の世界保健機関のガイドライン¹³⁾に基づき実施し、評価項目は精液量、精子濃度、運動率とした。精子の凍結保存方法は、液体窒素蒸気凍結法にて行い、保存液は Sperm Freeze[™] (FertiPro, Beemem, Belgium) を用い、2mL チューブにて凍結を行った。凍結精子を用いた治療では、人工授精 (AIH) 実施または顕微授精 (ICSI) 後に胚培養を行った。良好胚の定義は、培養3日目では7細胞以上、割球が均一かつフラグメンテーションの割合が10%以下、培養5日目ではガードナー分類において胚盤胞 Grade3BB 以上、6日目では Grade4BB 以上とした¹⁴⁾。臨床妊娠は超音波検査にて胎嚢が確認できた症例とした。

統計学的解析はウィルコクソンの符号順位検定を使用し、有意水準が5%未満である場合に有意差ありと判断した。解析ソフトは、フリー統計ソフト EZR (自治医科大学付属さいたま医療センター、埼玉、日本) を用いた¹⁵⁾。

結 果

精子凍結を試みた311症例の年齢 (平均±標準偏差) は、 30.3 ± 8.6 歳、最小値、最大値は12-58歳で、15～39歳の AYA 世代の割合は85.2% (265/311) であった。実際に精子凍結を施行したのは288症例であり、凍結件数は2012年まで年々増加が認められたが、その後はほぼ横ばいであった (図1)。原疾患内訳は精巣腫瘍38.9% (112/288)、血液疾患37.8% (109/288)、大腸・直腸がん5.9% (17/288)、前立腺がん2.1% (6/288)、膀胱がん0.7% (2/288)、自己免疫疾患等その他14.6% (42/288) であった (図2)。生存精子なし、採精不可等の理由により、実施

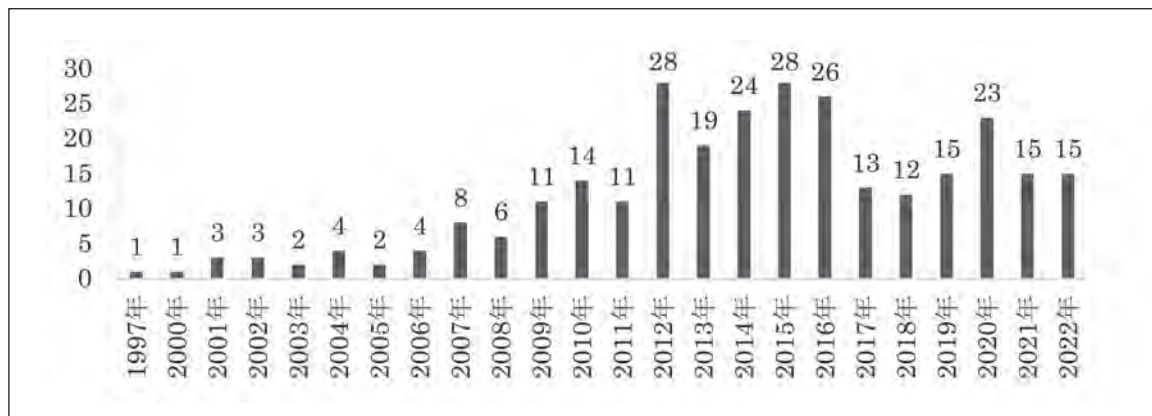


図1 年別の精子凍結件数

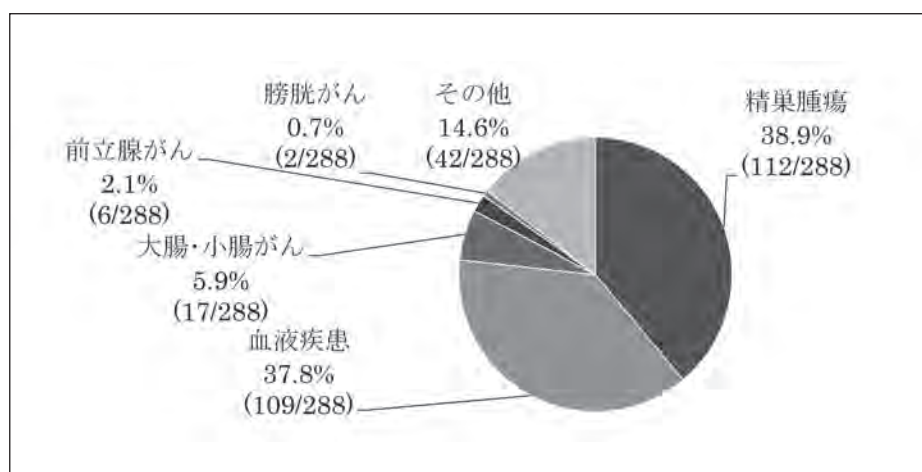


図2 精子凍結実施症例の原疾患内訳

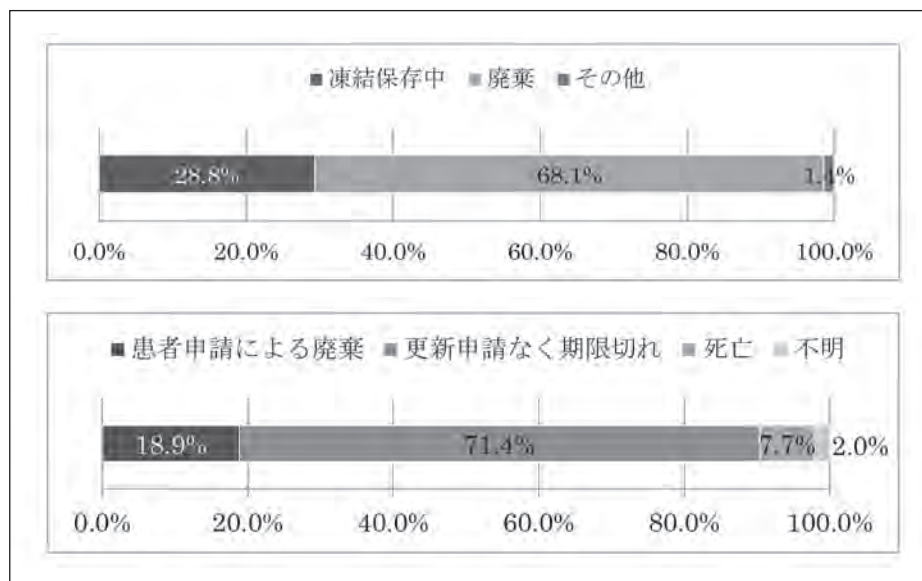


図3 凍結精子の保管状況と廃棄理由

上図は凍結精子の保管状況、下図は凍結精子を廃棄した理由の内訳を示す。

不可となった症例は23症例確認され、原疾患は血液疾患(17/23)、精巣腫瘍(4/23)、その他(2/23)であった。実施不可となった症例のうち2症例は精巣内精子回収術を実施したがいずれも精子回収には至らなかった。精液量の中央値(範囲)は3.0(2.0-4.9)mLであった。凍結精子の保管状況は、廃棄済みが68.1%(196/288)、凍結保存中が28.8%(83/288)、他施設への搬送等が3.1%(9/288)であった。凍結保存期間(平均±標準偏差)は、3.5±3.2年であり、最長保管期間は19.0年であった。廃棄理由の内訳は、患者による更新申請がなく凍結期限切れによるものが71.4%(140/196)、患者意思にて廃棄の申請書が提出されたのが18.9%(37/196)、死亡が7.7%(15/196)、理由不明が2.0%(4/196)であった(図3)。妊孕性温存目的で精子を凍結した288症例のうち、精子を融解し使用したのは38症例で、AIHを実施したが妊娠に至らず、その後ICSIを施行した症例が1症例、ICSI目的が37症例であった。38症例における精子凍結時の精液所見は、精子濃度中央値(範囲)20.2(4.7-56.2)×10⁶/mL、運動率中央値(範囲)50.0(40.0-68.5)%であり、世界保健機関の基準値をすべて満たした症例は38症例中2例であった。このうち、ART治療時に精液検査を実施した13症例の精液所見は、精子濃度中央値(範囲)2.0(0.0-14.4)×10⁶/mL、運動率中央値(範囲)31.0(0.0-43.4)%であり、ART治療時において精子濃度、運動率が有意に低下していた。さらに、13症例中6症例は無精子症を呈していた。なおART治療時に精液検査を希望したこの13例のうち、勃起障害や射精障害で精液検査が不可となる症例はなかった。

採卵時の妻年齢(平均±標準偏差)は36.3±4.7歳、夫年齢(平均±標準偏差)は38.0±6.5歳で、第一不妊原因は男性因子50.0%(19/38)が最も多かった。採卵数(平均±標準偏差)は7.7±5.9個、受精率は60.8%(251/413)、未受精率は16.9%(70/413)であった。胚盤胞率は54.6%(113/207)、良好胚盤胞率は33.3%(69/207)であった(表1)。胚移植周期あたりの臨床妊娠率は39.5%(34/86)、流産率は20.6%(7/34)、出産率は30.2%(26/86)であり、症例あたり60.5%(23/38)が出産まで至った。このうち先天異常を伴っていた症例はなかった。

考 察

1997年から2022年9月までの約25年間という長期に亘る妊孕性温存目的の凍結精子の予後について報告した本研究の結果は、今後精子凍結を希望する患者にとって有益な情報となる可能性がある。

凍結を希望した症例の疾患は、精巣腫瘍と血液疾患が76.7%と大部分を占めていた。精巣腫瘍は20～40代に好発する疾患であり、主要薬剤であるシスプラチンは用量依存的に造精機能障害を来すため、泌尿器がんにおいて最

表1 ART 実施症例の患者背景と培養成績

症例数(周期数)	38(72)
妻年齢(歳)	36.3±4.7
夫年齢(歳)	38.0±6.5
AMH値(ng/mL)	3.4±2.6
BMI値(kg/m ²)	21.8±3.6
第一不妊原因	
卵巣因子	26.3%(10/38)
男性因子	50.0%(19/38)
その他	2.6%(1/38)
原因不明	21.1%(8/38)
採卵数(個)	7.7±5.9
卵子成熟率	72.6%(413/569)
受精率	60.8%(251/413)
変性率	8.5%(35/413)
未受精率	16.9%(70/413)
Day3良好胚率 [※]	39.3%(90/229)
胚盤胞率	54.6%(113/207)
良好胚盤胞率 [※]	33.3%(69/207)

妻年齢、夫年齢、AMH値、BMI値：平均値±標準偏差、採卵数：平均値±標準偏差

AMH：Anti-Müllerian Hormone、BMI：Body Mass Index

※良好胚定義：培養3日目は7細胞以上、割球が均一かつフラグメンテーションの割合が10%以下、培養5日目は3BB以上、6日目は4BB以上

も妊孕性温存に配慮する必要があるとされている⁴⁾。また、AYA世代において罹患率が高いがん種の内訳は、年齢別にみると15～29歳で白血病とリンパ腫の割合が上位に位置する¹⁶⁾。造血幹細胞移植前処置の放射線照射、シクロホスファミドといったアルキル化薬を含むレジメンは、高率で不可逆的な妊孕性低下を引き起こす⁴⁾。1年間の凍結保存件数は、近年横ばいであるが、2012年までは増加しており、男性の妊孕性温存については比較的早期からAYA世代への情報提供が広がってきていることが示唆された。

凍結精子の廃棄理由として、患者による更新申請がないまま凍結期限を超過し廃棄となった症例が最も多かった。原疾患治療のため、凍結物の期限を失念する、または凍結時の情報提供が不足していることが原因であると推測されるが、当院のように原疾患治療病院と凍結保存施設が異なる場合、凍結後の詳細な患者状況の把握は困

難な場合があり、明確な理由は不明である。この対策として、従来行っていた紙面による凍結物更新期限の通知から、期限1ヶ月前にメールで通知する方法に移行するなど、患者がより目にしやすい案内方法を取り入れているが、通常の不妊患者とは状況が異なる妊孕性温存症例に対するフォロー体制の構築が必要であると考えられる。

凍結精子の使用率に関して、精子凍結を施行した288症例のうち、治療で使用するために精子融解を行ったのは38症例であり、使用率は13.2%であった。男性の妊孕性温存に関するシステマティックレビューによると、妊孕性温存後の凍結精子の使用率は8.0%とされているが、廃棄率も16.0%と低く、将来的に使用する可能性が高いことから、原疾患治療前に妊孕性温存目的に精子凍結保存を実施しないリスクは大きいであろうと結論づけている¹⁷⁾。本研究では、ART治療開始後に精液検査を実施した13症例の中で6症例が無精子症を呈していた。また、精子濃度・運動率に関しても、精子凍結時と比較して有意に低かった。無精子症を呈した精巣腫瘍2症例、血液疾患4症例では、原疾患治療前の精子凍結によって挙児獲得の機会が保たれたため、妊孕性温存を目的とした精子凍結保存の有用性が示唆された。

ART治療を実施した60.5%が挙児獲得まで至ったという良好な結果が得られた。これは採卵時の女性年齢が比較的若かったこと、主な不妊原因が女性因子ではなかったことが要因であると推測される。堀内らは、凍結精子を融解しICSIを施行した11人のうち6人が妊娠、5人は出産まで至ったと報告しており¹¹⁾、ダハールらも、症例あたりの生児獲得率は70.7%と良好な成績であったと報告している¹⁸⁾。凍結精子はAIHにおいても使用可能であるが、これらの報告を考慮すると、ICSIの実施が出産率を高める要因になると考えられる。本研究では受精率が60.8%であったが、これは一般的なICSIの受精率(約70.0%)¹⁹⁾と比較すると低値であった。精子の凍結融解操作が精子クロマチン構造にダメージを与えた²⁰⁾という可能性があるが、理由は不明である。

現在、小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業に付随して、日本がん・生殖医療学会患者登録システムによる大規模データベースが構築され、妊孕性温存療法に関わる本邦の医療体制の実態、治療成績が調査されるようになった²¹⁾。将来的には精子凍結のみならず、妊孕性温存療法を実施した患者の予後が調査され、妊孕性温存療法の最適化に繋がることが期待される。

引用文献

- 1) がん治療と妊娠 地域医療連携 About がん・生殖医療の均てん化を目指して. 日本がん・生殖医療学会. <http://j-sfp.org/cooperation/about>, (2023.7.13)
- 2) 小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/>

- kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html, (2023.7.13)
- 3) 越智将航, 竹重勇哉, 京野廣一: 遠隔診療ツールを活用したAYAがん患者の妊孕性温存 (FP) に関する患者の意思決定支援. *Journal of AYA Oncology Alliance*. 1(2) : 66-70, 2021.
- 4) 日本癌治療学会編. 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン2017年版. 東京: 金原出版, 2017, <http://www.jsco-cpg.jp/fertility/>, (2023.7.13)
- 5) 京野廣一, 竹重勇哉, 越智将航ら: エビデンスに基づいた卵巣組織凍結 (OTC) /融解卵巣組織移植 (OTT): 先進国欧州から学ぶ. *日受精着床会誌*. 39(2) : 199-208, 2022.
- 6) 京野廣一, 竹重勇哉, 柴崎世菜ら: 造血器悪性腫瘍治療前の精子・卵子保存法. *血液内科*. 85(2) : 195-201, 2022.
- 7) 精子の凍結保存に関する見解PDF版. 公益社団法人日本産科婦人科学会. <http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf#page=16>, (2023.7.13)
- 8) 妊孕性温存を目的とした精子凍結に関する見解. 一般社団法人日本泌尿器科学会. https://www.urol.or.jp/lib/files/society/cryopreservation/20210701_opinioo.pdf
- 9) Oktay, K., Harvey, B.E., Partridge, A.H., et al.: Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 36(19) : 1994-2001, 2018.
- 10) Yumura, Y., Tsujimura, A., Okada, H., et al.: Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey. *Asian J Androl.* 20(4) : 336-41, 2018.
- 11) 堀内洋子, 秋谷文, 大垣洋子ら: 担がん患者における妊孕性温存のための精子凍結保存の有用性. *日受精着床会誌*. 34(2) : 304-8, 2017.
- 12) 柴崎世菜, 佐藤愛, 中村祐介ら: 妊孕性温存のための精子凍結の必要性. *日がん・生殖医療会誌*. 3(1) : 31-5, 2020.
- 13) World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth Edition. 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1> (2023.7.13)
- 14) Schoolcraft, W.B., Gardner, D.K., Lane, M., et al.: Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil. Steril.* 72(4) : 604-9, 1999.
- 15) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48, 452-58, 2013.
- 16) Katanoda, K., Shibata, A., Matsuda, T., et al.: Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009-11. *Jpn J Clin Oncol.* 47(8) : 762-71, 2017.
- 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(1) : 29-38, 2016.
- 18) ダハール (眞田) 佐知子, 中山貴弘, 小濱奈美ら: 当院でのがん患者の妊孕性温存を目的とした精子凍結保存法の実態と同法を用いた不妊治療成績の検討. *産婦の進歩*. 71(1) : 1-8, 2019.
- 19) ESHRE Special Interest Group of Embryology, Alpha Scientists in Reproductive Medicine: The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Hum Reprod Open.* 2017(2) : 1-17, 2017.
- 20) Hammadeh, M.E., Askari, A.S., Georg, T., et al.: Effect of freeze-thawing procedure on chromatin stability, morphological alteration and membrane integrity of human spermatozoa in fertile and subfertile men. *Int J Androl.* 22(3) : 155-62, 1999.
- 21) 高井泰, 重松幸佑: 新しくなった日本がん・生殖医療システム (JOFR-II) の現状と課題. *日がん・生殖医療会誌*. 6(1) : 6-12, 2023.

—原著—

がん・生殖医療専門心理士による心理支援の実践 ～施設ごとの特性を踏まえた関わりを目指して～

Practice of Psychological support by certified oncofertility psychologists with specialized skills
～ Aim for the support based on characteristic of each facility ～

奈良 和子¹⁾、伊藤 由夏²⁾、橋本 知子³⁾、神野 彩香⁴⁾
渡邊 裕美⁵⁾、塚野 佳世子⁶⁾、小泉 智恵⁷⁾、鈴木 直⁸⁾

Kazuko Nara¹⁾, Yuka Ito²⁾, Tomoko Hashimoto³⁾, Sayaka Jinno⁴⁾
Hiromi Watanabe⁵⁾, Kayoko Tsukano⁶⁾, Tomoe Koizumi⁷⁾, Nao Suzuki⁸⁾

1) 亀田メディカルセンター 1) Kameda Medical Center

2) 岐阜大学医学部附属病院 2) Gifu University Hospital

3) IVF なんばクリニック 3) IVF Namba Clinic

4) 国立がん研究センター中央病院 4) National Cancer Center Hospital

5) こころの総合診療室 Canal 勾当台 5) Canal Kotodai General Mental Clinic

6) 横浜労災病院心療内科 6) Yokohama Rosai Hospital Psychosomatic Medicine

7) 獨協医科大学埼玉医療センター 7) Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

8) 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学講座

8) Department of Obstetrics And Gynecology, St.Marianna University School of Medicine

抄録:

若年がん患者は、治療に伴い男女ともに妊孕性が低下・喪失するリスクがあるため、妊孕性温存療法が検討される。がん・生殖医療をめぐる選択は心理的負担が大きく、その支援が求められている。本論では、がん・生殖医療専門心理士の実態調査から現状を概説し、主に専門心理士が所属する「生殖医療ありがん治療施設」、「生殖医療なしがん治療施設」、「生殖医療施設」の各特性を踏まえた心理支援の実践と課題について論じた。

がん・生殖医療専門心理士の実態調査からは、複数の診療科や医療チームに関わりながら、患者への心理的援助や他職種へのコンサルテーション等を行い、チームの機能向上のための役割をも担っていることが示唆された。「生殖医療ありがん治療施設」においては、施設内で迅速な情報の共有が可能で、医療者、患者双方が理解と納得を得た上で意思決定しやすいという特徴があり、患者との継続した関係性が構築しやすいことを活かした中長期的なフォローアップが今後の課題として挙げられた。「生殖医療なしがん治療施設」では、妊孕性温存のニーズを拾い上げる院内のシステムづくりや、がん治療への影響を最小限にするスケジュール調整、さらに妊孕性についてのエビデンスがない新しいがん治療法における心理支援の実践が報告され、更なる院内・外との連携強化が課題として挙げられた。「生殖医療施設」においては、温存後の生殖補助医療時の家族・周囲との人間関係や不安、抑うつといった気持ちに焦点を当てた支援の実践が報告され、妊孕性温存を選択しなかった場合や未成年に対する心理支援が課題として挙げられた。

がん・生殖医療の実践においては、時にがん治療よりも妊娠を強く希望する難しい症例も存在する。患者の思いを受け止め、意思決定を支え、喪失をケアするためには、人生に寄り添う視点に立った支援が必要である。そのためには各施設の特性を踏まえ、施設内・外の連携を強め、継続した心理支援が重要であることが示唆された。

キーワード：心理支援、がん・生殖医療専門心理士、意思決定支援、継続支援、温存後生殖補助医療

緒 言

若年がん患者は、がん治療に伴い男女ともに妊孕性が低下・喪失するリスクがあるため、妊孕性温存療法が検討される。

妊孕性温存はがん治療開始前に試みる必要がある。患者にとってはがんと診断され、死を意識せざるを得ない時期に、妊孕性温存の難解な医療説明を理解し、子どもをもつ将来について考えなければならず、心理的負担が非常に大きい。2013年に改定されたASCO(米国臨床腫瘍学会)ガイドラインでは、生殖に関する苦悩があれば心理職に紹介することを推奨され¹⁾、がん・生殖医療専門心理士をはじめ心理職による支援が求められている。

がん・生殖医療において心理支援を提供する上での困難の1つとして、支援の場が多様であることがあげられる。「生殖医療ありがん治療施設(施設内に生殖医療科を有するがん治療が可能な施設)」の場合には、科を超えた支援が求められる。その際には、がん治療を行っている診療科と生殖医療の担当科が密な連携をとって実践されることが望ましいとされる²⁾。「生殖医療なしがん治療施設(施設内に生殖医療科を有しないがん治療が可能な施設)」の場合には、妊孕性温存のために生殖医療施設に通院する必要があり、多施設による支援となる。紹介元である生殖医療なしがん治療施設、紹介先である生殖医療施設ともに病院間の連携、関わるスタッフが異なるが故の支援の断絶を防ぐ必要がある。妊孕性温存が可能な場合だけでなく、妊孕性温存が叶わなかった場合や、がん治療を終え挙児を試みる場合など、患者が直面する問題や時期に伴い心的負荷が強まることもあり、患者のニーズや状態に合わせて各施設での心理支援が必要になる。だが、心理職の所属する施設や立場によって実施可能な支援が異なるため、現場の心理職が模索しながら行っている現状がある。

本論では、まず、がん・生殖医療専門心理士の実態調査から心理支援の現状を概説し、がん・生殖医療専門心理士が主に所属する「生殖医療ありがん治療施設」、「生殖医療なしがん治療施設」、「生殖医療施設」、3施設の特性を踏まえた心理支援のありようについて論じる。

1. がん・生殖医療専門心理士に関する実態調査³⁾

がん・生殖医療専門心理士は、2016年から日本がん・生殖医療学会と日本生殖心理学会が共同で養成を開始し、2023年10月19日現在72名が認定されている。がん・生殖医療専門心理士は、がん治療や妊孕性温存・温存後生殖医療に関しての情報提供や意思決定支援、心理・社会的支援を患者や家族に提供する専門家である。妊孕性温存できない患者に対しては妊孕性の喪失に伴う心理ケアを行うなど、妊孕性温存の有無に関わらず、患者・家族の個々の状況に応じたニーズ、ライフステージに応じた

心理・社会的援助を担う事を役割としている。

2020年度厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「小児・AYA世代がん患者に対する長期生殖機能温存に関わる心理支援体制の均てん化および適切な長期検体温存方法の提案に向けた研究」(研究代表:鈴木直)の助成を受けて、がん・生殖医療専門心理士に関する実態調査を行った。この実態調査は、亀田総合病院臨床研究審査委員会の承認のもと臨床研究として実施された(承認番号20-096)。

方法:2020年4月当時認定されていたがん・生殖医療専門心理士(以下、専門心理士)43名に対し、郵送による実態調査を実施した。実態調査票は、アンケート方式で、選択項目と自由記述から構成される。質問項目は、医療チームとの関わり、がん・生殖医療専門心理士としての活動内容、相談体制、多職種連携の状況等である。

結果:38名の回答を得られ、回答率は88.4%であった。回答者の属性は、男性2名(5.3%)、女性36名(94.3%)であった。主な所属先は、「生殖医療ありがん治療施設」10名(26.3%)、「生殖医療なしがん治療施設」10名(26.3%)、「生殖医療施設」11名(28.9%)、産婦人科・生殖医療以外の医療施設1名(2.6%)、がん相談支援センター1名(2.6%)、医療以外の施設5名(13.2%)であった。

専門心理士が担当する医療チームは複数あり、多い順に生殖医療チーム16名、がん・生殖医療チーム15名、がん・緩和ケアチーム13名、精神科チーム10名であった。

専門心理士自身が、がん・生殖医療の対応を行っているか否かについては、対応ありが20名(53.0%)、対応なしが18名(47.0%)であった。専門心理士自身が、がん・生殖医療の相談に対応をしていないと回答した18名のうち、所属する施設にがん・生殖医療の相談対応体制のある6名について、がん・生殖医療の相談に対応していない理由をあげると、別の担当者がある3名、所属機関が必要としていない1名、その他2名であった。

がん・生殖医療の相談方法は複数あり、対面が77.0%、電話対応19.0%、WEB対応4.0%であった。8名が相談料を設定しており、料金の平均は30分2875円であった。他職種との役割分担については、他職種(医師、看護師)が主に対応して、必要に応じ心理士が対応するが59.1%であった。医療情報の説明は他職種(医師・看護師)が対応するが50.0%となっている。対応困難な症例や漠然とした不安、質問が多い患者などが専門心理士へ紹介されている。

専門心理士のがん・生殖医療に関連する活動状況については、心理的援助を行うことが27名(74.2%)と一番多く、チーム医療に参加15名(48.4%)、コンサルテーションを行う15名(48.4%)、がん・生殖医療の普及・啓発活動が15名(48.4%)であった。がん・生殖医療の相談体制の困難さについて尋ねた結果、時間を確保する困難さ(31.6%、「時々ある」と「しばしばある」の合計、以降同様)、

他の業務との兼ね合いで、がん・生殖医療に取り組みにくいという困難さ(29.0%)、コメディカルとの認識や協力の不足(29.0%)、教育・研修に参加する時間や費用面の問題(29.0%)であった。

実態調査の考察：専門心理士が所属する施設において、がん・生殖医療の相談体制ありが68.4%であった。相談対応をする職種は医師84.6%、看護師80.8%、心理士61.5%であった。主に医師、看護師が対応し、必要に応じて心理士が対応するが59.1%となっていた。がん・生殖医療のマネジメントをしているのが専門看護師、専門心理士、がん相談支援センター相談員等、それぞれの医療施設において独自の体制を取っていることが分かった。

専門心理士の活動状況では、心理的援助を行うことが74.2%で一番多かった。妊孕性温存における心理的援助の内容は、がん告知による悲嘆や混乱、精神・身体的症状や経済面の不安などについて対処しながら、妊孕性温存についての葛藤を扱い意思決定を支援することであった。

専門心理士の担当領域を調べたところ、22の診療科が挙げられていた。また17の医療チームに属して活動していた。専門心理士は複数の診療科や医療チームに属しており、主に心理援助を行い、他職種へのコンサルテーション等で心理学的見立てや関わり方について助言し、患者や家族に対して間接的援助を行っていることが示唆された。

がん・生殖医療の相談体制の困難さを尋ねた質問では、相談時間を確保する困難さ(36.1%)や他の業務との兼ね合いで、がん・生殖医療に取り組みにくい(29.0%)と、所属施設での専門心理士の多様な役割があるが故の取り組みの難しさが浮き彫りになった。がん・生殖医療に取り組む時間の確保という問題があるために、専門心理士はチーム医療において患者に直接かかわるよりも、チームが機能的に動くための協働に重きを置いていると考察された。また、相談体制の困難さでは、コメディカルとの認識や協力の不足が29.0%挙げられている。専門心理士は、診療科の医師や他職種へ専門心理士の専門性や役割を周知して、日頃からコミュニケーションをとり連携を強め、専門職として機能できる体制の整備に努めると同時に、他職種には専門心理士の専門性を有効活用して頂くという双方向の取り組みにより、支援の質の向上に繋がると考えられる。

2. 生殖医療がある、がん治療施設における心理支援

この項では、がん・生殖医療が施設内で完結できる環境における心理支援について、その特徴と今後の課題について述べる。

患者は施設内での医療連携により、情報提供、意思決定、妊孕性温存療法へと向かう流れとなる。施設内で迅速な情報のやり取りや連携ができるため、短期間で医療者と患者双方が理解と納得を得た上での意思決定につながる事が可能になる。

思春期若年成人期の患者は、進学、就職、結婚、妊娠から出産まで様々なライフイベントが密接に関わる時期でもある。妊孕性温存の選択は患者の生き方や価値観が大きく影響するため、がん・生殖医療の知識を持った専門心理士の果たす役割は大きい。結婚や子どもを持つことについて、まだ考えたことがない患者もいる。患者の話を聞き、対話を重ねることで、患者の求めているものが見えてくる場合もある。また、パートナーや家族と意見が異なることもあるため、患者を中心としつつ、パートナーや家族も含めての意思決定となるように支援することが重要である。妊孕性温存を断念せざるを得ない患者は、悲しみや行き場のない苦しみを否定されることなく表出でき、それをそのまま受け止めてくれる心理支援の場があることで“一方的に断念させられた思い”から、“生きるために諦めることを私が選んだ”というように捉え方が変化し、がん治療や人生に取り組む力に変容することが見られる。

がん・生殖医療において妊孕性温存に関する心理支援は、意思決定支援で終わりではない。妊孕性温存後の凍結更新時、がん治療後に妊娠許可が出て育児について考える際など、その後も中長期的に継続した支援が求められる。未婚がん患者が、新たに得たパートナーに対してがん罹患の状態を説明し、結婚や育児について具体的に進めていくタイミング等で、患者は不安に感じることも多いため、主科との連携を図りながら必要に応じて介入を行うことが望ましい。がん治療時に妊孕性温存を選択しなかった、できなかった患者にとっても、生殖医療に関する身体的、心理的なフォローアップが必要な場合は多い。その時々で、今後の生殖に関する不安や思いを聞き、改めて情報提供や意思決定支援を行うことが重要である。

専門心理士はチームの一員として、患者や家族のライフステージの課題を様々な視点から多面的に捉え、専門的心理支援をすることが求められる。患者は、がん罹患、それによる役割の喪失、子どもが授からないかもしれないといった多重の喪失を抱えている。患者の精神状態をアセスメントし、適切な精神科治療につなげる役割も生じる。

がん・生殖医療が施設内で完結できる施設は、医療連携が円滑に行えるだけでなく、専門心理士と患者の関係性を深め、継続的な心理支援を行えることが利点である。今後は、妊孕性温存の意思決定支援を行った全患者に対して、必要時に相談支援を求めやすくするための、定期的なフォローアップ体制を整えることが望ましい。

3. 生殖医療がない、がん治療施設における心理支援

この項では、生殖医療科のない大学・総合病院における心理支援について、その特徴や課題について述べる。

まず、生殖医療科のないがん治療施設では、若年がん患者の妊孕性温存の情報提供が診療科によっては十分ではない。そのため、患者サポートセンターなど患者の相談

支援を担うスタッフ、またはAYAサポートチーム等が育児希望など妊孕性温存のニーズを拾い上げるシステム作りに取り組む必要がある。例えば、気持ちや身体に関する苦痛や気がかりを確認する「生活のしやすさに関する質問票」⁴⁾やAYA世代特有の困りごとや気がかりを確認する「AYA世代用スクリーニングシート」⁵⁾を用いて、初診時や外来通院時などに定期的なスクリーニングを行い、潜在的なニーズを確認することが有効である。スクリーニングによって患者の妊娠や出産、子どもを持つことなど妊孕性に関する気がかりが認められた場合には、まず話を聞き、必要に応じて担当医と共有し、具体的な相談へと繋げていく。

実際に、妊孕性温存療法を受ける場合には、外部の生殖医療施設の受診が必須のため、生殖医療施設と円滑な連携体制を整えていくことが求められる。妊孕性温存に関する受診予約は、がん治療への影響を最小限にするスケジュール調整が必要である。医療施設間の情報共有については、がん治療が始まるまでの短い期間の中で、がん治療施設からはがん種や治療内容、治療のスケジュールなどががん治療に関する情報が、生殖医療施設からは、妊孕性温存療法の実施スケジュールや患者の状態等が共有される。それに加え、看護師や心理職など多職種が、実際に面談を行った際の様子や、その中で得た患者・家族の背景情報、妊孕性温存に対する迷いや葛藤、期待など医療情報を超えた患者の心的状況を事前に共有することも重要である。

生殖医療のないがん治療施設において、がん治療前だけではなく、がん治療中や再発時、経過観察中など様々なタイミングで心理支援が求められる。単なる情報提供にとどまらず、カップルや親子間のコミュニケーションに関する問題、結婚や出産に関する価値観などを含む、患者・家族の個別状況やライフステージに沿った支援が求められる。がん治療の進歩に伴い新しい治療方法が増え、がん治療への期待は高まる一方で、新しい治療が生殖機能へどのように影響するか、妊娠についてのエビデンスがないことも多い。患者・家族は不確かな状況の中で、がん・生殖医療の選択をしなければならず、将来の生殖についての不安が続くこともある。こういったエビデンスが乏しい曖昧な状況の中で患者・家族に寄り添い心理支援を継続できることが、がん治療施設における支援の特徴である。

今後の課題として、院内における診療科への啓発、支援窓口や支援体制の周知、患者・家族が妊孕性温存療法の概要をイメージできるような説明資材、情報提供ツールの開発に努め、院内多職種チームによる連携と外部の生殖医療施設との連携を強化していくことが重要となる。

4. 生殖医療施設における心理支援

この項では、生殖医療施設における心理支援について、その特徴や課題について述べる。

妊孕性温存療法はがん治療を妨げないよう時間的な制限がある。患者が紹介状を持って生殖医療施設を受診する際は、医師もしくは専門看護師によって施設間連携がとられることが多い。

意思決定と妊孕性温存療法の実施までは、男性であれば最短で初診当日に採精、精子凍結、結果説明まで行い妊孕性温存を完了できる。女性であれば、必要な検査と採卵スケジュールを調整する。卵胞発育している場合は翌日に採卵する等、迅速さが求められる。そのため、妊孕性温存療法についての情報提供および意思決定支援についても医師、看護師が専ら担い、専門心理士が関わる時間を設けることが難しいことが課題の一つとして挙げられる。

がん・生殖医療に関して受診した患者すべてに、がん・生殖医療カウンセリングの利用が可能であることを情報提供するが、妊孕性温存を行わない場合は終診となるため、心理カウンセリング単独で利用されることはなく、妊孕性温存をしなかった患者の心理支援については、現状がん治療施設に委ねるほかはない。また生殖医療施設は育児希望がある成人カップルを対象とする生殖医療現場であることから、未成年の患者の相談先として第一選択とはなりがたい。そのため、がん・生殖医療カウンセリングの利用は、生殖年齢にある成人で妊孕性温存治療中であるか妊孕性温存療法を実施、がん治療に一段落して生殖医療を利用する患者およびその配偶者がほとんどとなり、利用者が限られることも生殖医療施設における心理支援の課題の一つである。

がん・生殖医療カウンセリングでは家族や周囲との人間関係、抑うつ的な気分状態や不安、緊張といった気持ちについて語られることが多く、がん・生殖医療の限定された領域であっても、心理カウンセリングというのは『他の人には話にくい』こと、具体的には「対人関係」や「気持ち」のことなどを話す場であることには変わりがないと言える。一方、温存後生殖補助医療に臨むにあたっては、ご夫婦間での育児希望の温度差、周囲の妊娠出産を祝えない葛藤や自責、生殖医療終結の受け止めなどは、生殖心理に特徴的な相談内容といえる。上記内容に比べて割合は低いものの、医学的情報の整理や卵子提供・養子縁組といった妊孕性温存以外の選択肢、今後のがんやがん・生殖医療に関する情報をどう入手していくかなど様々な情報提供のニーズもある。

がんに罹患し妊孕性温存を選択した患者にとって、専門心理士が「がんのことを知っている、生殖医療のことも知っている」ということが、心をみつめるためには必要であり、がん・生殖医療カウンセリングの特徴と考える。

総合考察

令和4年8月に地域がん診療連携拠点病院の指定要件

において、妊孕性温存の対象となりうる患者や家族には、必ず治療開始前に情報提供すること、自施設において、がん・生殖医療に関する意思決定支援を行うことができる診療従事者の配置・育成に努めることが明記されている⁶⁾。それを受けて、がん・生殖医療専門心理士の認定者が微増している。本論は、がん・生殖医療専門心理士が所属する施設の特性を踏まえた心理支援の実践と課題について、表1にまとめた。

日本がん・生殖医療登録システム(JOFR)の解析によると、2021年に妊孕性温存した原疾患の内訳は、男性が血液疾患(白血病、リンパ腫、その他含む)44%、精巣腫瘍19%、骨軟部腫瘍8%であり、女性が乳腺腫瘍67%、血液腫瘍(白血病、リンパ腫、その他含む)19%、骨軟部腫瘍4%となり⁷⁾、妊孕性温存の対象者が多い診療科と少ない診療科がある。

患者体験調査等では、治療開始前に生殖機能への影響に関する説明を受けたがん患者・家族の割合は、成人(40歳未満)で平成30年度において52.0%、小児で令和元年において53.8%となっている⁸⁾。このことから、対象患者が少ない診療科は、妊孕性温存に関する情報が十分に提供されていないことも予想される。診療科の問診表に挙児希望の有無の項目を追加したり、AYA世代用スクリーニングシート⁹⁾を用いて、患者のニーズを拾い上げる取り組みを行い、対象となる患者に漏れなく情報提供が行われ、相談支援につなげる体制作りが求められる。

実態調査では、所属する施設において22の診療科、17

の医療チームに、専門心理士が関与しており、対象患者にアプローチしやすい立場にある。がん診療科と生殖医療を繋ぎ、多職種と円滑な連携を行えるという強みとなる。生殖医療を実施していないがん治療施設においては、妊孕性温存の際は外部生殖医療施設へ紹介となる。患者支援の断絶を防ぐために、関与した専門心理士から患者の社会的背景、家族関係、妊孕性温存の葛藤などについても、生殖医療施設と共有することが望ましい。

意思決定支援においては、がんと生殖の双方の医療情報の整理、患者・家族の生き方、価値観にまで深く関与した話し合い、家族間調整を行うことにより、納得した上での意思決定へと繋がるのが可能となる。妊孕性温存を選択しなかった場合では、今後のライフステージを見越した生殖に関する心理教育的支援を行うことで、患者が必要時に継続した心理支援を求めやすくなると考えられる。

令和4年度からは、凍結保存した検体を用いる生殖補助医療(温存後生殖補助医療)の助成も始まり、がん治療を中断して温存後生殖補助医療を求める患者も増加している。特に、乳がんの内分泌療法を希望する患者が多くみられる。温存後生殖補助医療の助成金の対象年齢が43歳未満となっているため、早く温存後生殖医療を開始したいという焦りと、子どもを産み育てることを考えると早く出産したいという患者の希望がある。中には、原疾患担当医師とがん治療中断について話し合われず、自己判断で温存後生殖補助医療の開始を求める患者もみられる。

温存後生殖補助医療の対象者の選定方法は、生殖医

表1 施設の特性を踏まえた心理支援と課題

	生殖医療あり がん治療施設	生殖医療なし がん治療施設	生殖医療施設
施設の特徴	・生殖医療が施設内にあるため、円滑に連携が行える。	・生殖医療が外部施設となるため、予約の調整や情報のやり取りにタイムラグが生じる。	・がん治療を妨げないために、時間的制限がある中での妊孕性温存療法の実施。
施設の心理支援	・円滑な医療連携により、介入がしやすく、短期間でも意思決定支援が可能。 ・温存を選択しなかった患者へも支援が行える。 ・中長期的な支援が行える。	・挙児希望、妊孕性温存のニーズを拾い上げるシステム作り。 ・円滑な医療連携のための施設間連携と情報提供の工夫。 ・がん治療中や再発時、経過観察中の支援が行える。	・迅速さが求められるため、医療連携、意思決定支援は医師・看護師が主に担う。 ・温存後生殖補助医療での支援が、充実している。
施設の課題	・必要時に相談支援を求めやすい、定期的なフォローアップ体制を構築する。	・各診療科への妊孕性温存の啓発、支援体制の周知。 ・妊孕性温存の説明資料、情報提供ツールの開発。	・妊孕性温存をしない場合は終診となるため、継続的支援ができない。 ・未成年の患者への支援。

療を専門とする医師及び原疾患担当医師により、温存後生殖補助医療に伴う影響について評価を行い、生命予後に与える影響が許容されると認められる者となっている⁹⁾。温存後生殖補助医療の開始に当たっては、原疾患担当医と話し合い、診療情報提供書をもって生殖医療での検討がなされるが、温存後生殖補助医療の助成申請には原疾患治療実施施設の証明書の提出が無いために、患者の納得を得ることが難しい場合がある。また、再発しても挙児希望を諦められず、再発治療をしようしない女性患者や、再発転移しており、命が短い可能性がある状況で温存後生殖補助医療の開始を求める男性患者等があり、医療と患者の共有意思決定に苦慮する。自分の命と子どもの命を天秤にかけざるを得ない状況の中で、子どもが欲しいと訴える患者と医療の共有意思決定を支えるためには、がんと生殖医療の双方に精通し、心理援助技術を持つがん・生殖医療専門心理士の支援を多職種支援の中に組み込むことが有用である。

結 語

がん・生殖医療は妊孕性温存した、しなかったから終わりではない。ライフステージに応じて患者の状態も挙児希望も変化していくため、がん・生殖医療専門心理士には、がん治療施設、生殖医療施設の両施設において、患者の人生に寄り添う継続した心理支援が求められている。

謝 辞

本論文は、日本心理臨床学会第42回大会自主シンポジウムにおいて、「がん・生殖医療の心理支援 一施設ごとの特性を踏まえた関わりをめざして」の登壇者で執筆した。ご協力いただいた共著者に深謝いたします。

引用文献

- 1) Loren AW, et. al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 31(19): 2500-2510, 2013
- 2) 総説. In: 日本癌治療学会 一, ed. 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 東京都: 金原出版株式会社, 2017.
- 3) 奈良和子 がん・生殖医療専門心理士の質的向上を志向した研究 ～がん・生殖医療専門心理士に関する実態調査～ 厚生労働科学研究費補助金(がん対策推進総合研究事業)「小児・AYA世代がん患者に対する長期生殖機能温存に関わる心理支援体制の均てん化および適切な長期検体温存方法の提案に向けた研究」(研究代表: 鈴木直) 分担研究報告書 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202008032A-buntan1-3_0.pdf (2023.10.26)
- 4) 鈴木留美, 山口崇, 藤本亘史, 他. 「生活のしやすさ 質問票 第3版」を用いた外来化学療法患者の症状頻度・ニードおよび専門サービス相談希望の調査. 緩和ケア 2011; 21: 542-8.
- 5) Hirayama T, Fujimori M, Yanai Y, et al. Development and evaluation of the feasibility, validity, and reliability of a screening tool for determining distress and supportive care needs of adolescents and young adults with cancer in Japan. Palliat Support Care 2022.
- 6) 厚生労働省健康局長 がん診療連携拠点病院等の整備に関する指針 令和4年8月1日付健発0801第16号 <https://www.mhlw.go.jp/content/000972176.pdf> (2023.10.26)
- 7) 高井泰, 重松幸佑 新しくなった日本がん・生殖医療システム(JOFR-II)の現状と課題 日本がん・生殖医療学会誌6: 6-12 2023
- 8) 厚生労働省 令和5年3月がん対策推進基本計画 P27 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001138884.pdf> (2023.10.26)
- 9) 厚生労働省 小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業実施要綱 令和5年6月19日一部改訂 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html (2023.10.26)

—原著—

遺伝医療と生殖医療の連携における展望

Prospects for collaboration between genetic medicine and reproductive medicine

阿部 友嘉¹⁾、杉本 公平^{1) 2)}、菊地 茉莉⁶⁾、正木 希世²⁾、竹川 悠起子²⁾、
大野田 晋⁴⁾、新屋 芳里⁴⁾、岩端 威之²⁾、大坂 晃由²⁾、平松 一平⁵⁾、
小泉 智恵²⁾、濱田 佳伸^{1) 3)}、高倉 聡³⁾、岡田 弘²⁾

Yuuka ABE¹⁾, Kohei SUGIMOTO^{1) 2)}, Mari KIKUCHI⁶⁾, Kiyo MASAKI²⁾, Yukiko TAKEKAWA²⁾,
Shin ONOTA⁴⁾, Kaori SHINYA⁴⁾, Toshiyuki IWAHATA²⁾, Akiyoshi OSAKA²⁾, Ippei HIRAMATSU⁵⁾,
Tomoe KOIZUMI²⁾, Yoshinobu HAMADA^{1) 3)}, Satoshi TAKAKURA³⁾, Hiroshi OKADA²⁾

1) 獨協医科大学埼玉医療センター 遺伝カウンセリングセンター

1) Genetic Counseling Center, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

2) 獨協医科大学埼玉医療センター リプロダクションセンター

2) International Center for Reproductive Medicine, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

3) 獨協医科大学埼玉医療センター 産科婦人科

3) Obstetrics and gynecology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

4) おおのたウィメンズクリニック 埼玉大宮

4) Onota Women's clinic, Saitama Omiya

5) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 泌尿器科

5) Department of Urology, Juntendo University, Graduate School of Medicine

6) 杏林大学医学部付属病院 遺伝子診療センター

6) Center for Genetic Medicine, Kyorin University Hospital

抄録:

【背景】

遺伝医療はあらゆる診療領域に関係しており、各領域と連携しながら遺伝カウンセリング (Genetic Counseling: GC) を通して患者支援を行っている。生殖医療領域や周産期領域は遺伝医療が関与しており、加えて腫瘍領域でも若年発症で遺伝性腫瘍と妊孕性温存の問題が生じるため、遺伝医療と生殖医療の連携が必要とされる。すなわち、いわゆるがん・生殖医療の領域でも遺伝医療は重要な役割を担うことになる。しかしながら、本邦における両領域の連携の実態は不明確である。本調査では当院のGCの推移や患者背景を分析し、今後の遺伝医療とがん・生殖医療を含む生殖医療の連携の在り方について検討していく。

【方法】

2020年4月から2022年12月までに当院遺伝カウンセリングセンターに来談した患者613名におけるGC数と内訳、推移、各領域におけるGCの患者背景、GCと生殖医療の双方を受診した症例について後方視的に分析した。

【結果】

全GC数は954件で、GCは増加傾向にあり、内訳は腫瘍が一番多く、次に周産期、生殖医療の順に多かった。GCと生殖医療の双方を受診した症例について、男性不妊で遺伝学的異常を認めた患者に、遺伝カウンセラーと生殖心理カウンセラーが連携して対応した症例が認められた。腫瘍では、遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) の検査前GCで若年発症のため妊孕性温存にも言及し、リプロダクションセンターや生殖心理カウンセリングを紹介した症例も認められた。

【考察】

遺伝医療の必要性が増加していることが明らかになった。遺伝性疾患はその問題の複雑性から遺伝医療だけで完結するのではなく、主診療科と共同で患者やその血縁者を支援していく必要がある。

本研究にて、乳がん患者でHBOCについてGCをうける患者の中には妊孕性温存を検討する必要がある患者が一定数存在していることが明らかになった。主診療科である乳腺科と生殖医療との連携によって妊孕性温存につな

受付日: 2023年11月6日/受理日: 2023年12月22日

著者連絡先: 阿部 友嘉

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

電話: 048-065-1135 E-mail: yuuka-a@dokkyomed.ac.jp

げられる可能性があり、妊孕性温存という患者にとって重要な意思決定を主診療科と遺伝医療、生殖医療といった関係する診療科との連携によって支援できると考えられる。

遺伝性疾患の特性によっては、主診療科との共同支援体制に加えて、生殖医療を司る産婦人科や泌尿器科との連携も可能となるような診療のネットワークを構築することがより一層求められていくことになるを考える。

キーワード：遺伝医療、生殖医療、HBOC、男性不妊、がん・生殖医療

1. 緒 言

ゲノム解析技術やゲノム科学の急速な進展に伴い、遺伝医療も発展を遂げている。遺伝医療は、あらゆる診療領域に関係しており、各領域と連携しながら遺伝カウンセリング (Genetic Counseling: GC) を通して患者支援を行っている。

生殖医療領域では、2022年4月より一般不妊治療と体外受精などの生殖補助医療に対し、広範囲に保険適用となり、これまで以上に男性不妊症や不育症でGCが必要となる患者が増加することが考えられる。一方、PGT-A/SR (Preimplantation genetic testing for aneuploidy/structural rearrangements) は保険適用が見送りとなり、日本産科婦人科学会では先進医療Aとして申請したが、先進医療会議にて「重要な内容を含む医療」であることから、先進医療Bとして改めて申請するよう指示があり¹⁾、2023年2月に大阪大学医学部附属病院の先進医療Bとして申請が了承された²⁾。実施の条件や実施機関、実施数が限定される先進医療Bのため、PGTを受けられる患者は地域的に限定され、多くの患者に対してPGTを受けることの経済的負担が大きい状態が続くが³⁾、将来的に保険適用になれば実施数は増加すると予想される。PGTの実施においては、染色体異常と不妊症/不育症との関連性、結果の解釈、出生前診断などについて遺伝医療が密接に関与していることから、検査の実施前および検査結果が判明した胚の移植前それぞれの時点で遺伝カウンセリングを行うこと⁴⁾が見解に記されており、更に遺伝医療と生殖医療と連携が必要になると思われる。

周産期領域では、出生前検査においては日本医学会が定める「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を遵守し、適切な遺伝カウンセリングを通じて行われるべきとされている。その中でも、非侵襲性出生前遺伝学的検査 (Non Invasive Prenatal genetic Testing: NIPT) は2022年より日本医学会の指針に基づいて運用が開始され、施設数も旧制度時代から3倍以上に増加し、基幹施設、連携施設合わせて414施設となり(2023年4月時点)、検査前後にはGCを行うことが定められている⁵⁾。

さらに、近年は、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) のBRCA1/2遺伝学的検査において、リムバーザ®の適応拡大とともに保

険適用となる対象が徐々に追加となった。加えて、2020年4月よりHBOC診断目的のBRCA1/2遺伝学的検査が保険収載され、検査対象は5項目 (45歳以下の発症、60歳以下のTNBC (Triple-negative breast cancer)、2個以上の原発性乳癌の発症、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌の発症者が1名以上いる、男性乳癌を発症) となり検査機会が以前より増えている。若年乳癌を理由に受検する患者も多く、BRCA1/2病的バリエーションが16.3%に認められた⁶⁾。このような患者の場合、妊孕性温存の話題もさることながら、HBOCのサーベイランスや次世代や血縁者への遺伝性等について医療者と検討していく必要がある。また、HBOC患者の中には妊孕性温存療法を希望する者も一定数存在し、遺伝医療はがん・生殖医療との連携も今後重要な課題となってくることが予想される。

今後、あらゆる診療領域で患者や血縁者の支援において、遺伝医療と生殖医療が連携していく必要があるが、本邦におけるその実態や必要とされる体制は不透明である。そこで本研究では当院のGCの推移や対象となる患者の背景、実際のGC症例について分析し、今後の遺伝医療と生殖医療の連携の在り方について検討していく。

2. 方 法

2020年4月～2022年12月に当院の遺伝カウンセリングセンターに来院した患者について診療録より後方視的に調査した。

1) 調査対象

対象者は当院の遺伝カウンセリングセンターを来談した患者とした。なお、GCに複数名で来談した場合には1名とした。GCの件数について、1名が複数回来談した場合にはそれぞれを1件として計上した。

2) データ収集方法

当院の診療録より以下の項目についてデータを収集した。

①患者背景

- ・年齢
- ・性別
- ・婚姻関係
- ・児の有無
- ・妊孕性希望の有無

- ・現病歴
- ・既往歴
- ・男性不妊患者におけるTESE実施について
- ・遺伝学的検査受検の有無
- ・遺伝学的検査の結果
- ・生殖心理カウンセリング実施の有無

② 遺伝カウンセリングの内容

3) 個人情報保護

収集したデータには氏名、住所、生年月日、電話番号等の個人を特定できる情報を含まれていない。

3. 結 果

1) 対象者とGC件数

対象者は当院遺伝カウンセリングセンターを受診した613名とした。613名における全GCの件数は954件であった。全件数における各領域の割合は、腫瘍が47%と一番多く、周産期が27%、生殖が13%であった(図1)。

2) GCの年次推移

GCの件数は年々増加しており、各領域での件数は腫瘍、周産期で増加していた(図2)。なお、生殖医療領域では、2019年度と比較して、2020、2021年度で減少しているが、これはAZF欠失検査実施前のGCを2019年度までは遺伝カウンセリングセンターで実施していたのを、翌年度からリプロダクションセンターに移行したため、件数が減少している。しかし、AZF欠失検査前説明のGCを除外すると、年々増加していた。

3) 周産期領域におけるGCに来談した患者背景

周産期領域では出生前検査の相談目的での来談であり、多くは高齢妊娠を理由としたNIPTの希望であった。ただし少数例で、PGT妊娠後の羊水検査の相談や羊水検査で異常が認められた症例(14トリソミーモザイク、逆位、XXXなど)、前児が遺伝性疾患(13トリソミー、18トリソミー、転座型/標準型21トリソミー、22q microdeletion、Prader Willi syndromeなど)、本人や家族が遺伝性疾患(Duchenne型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロ

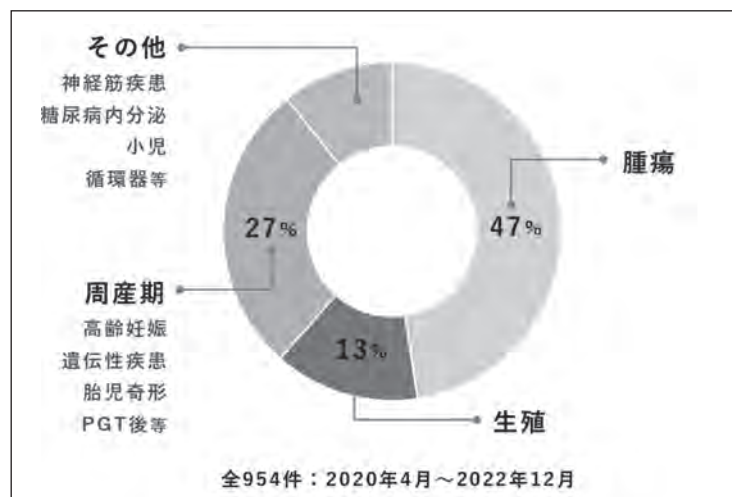


図1 遺伝カウンセリング (GC) の割合と内訳

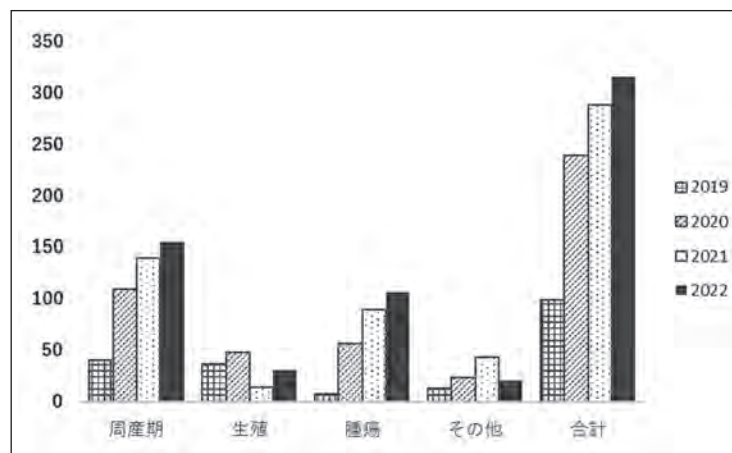


図2 遺伝カウンセリング (GC) 数の年次推移

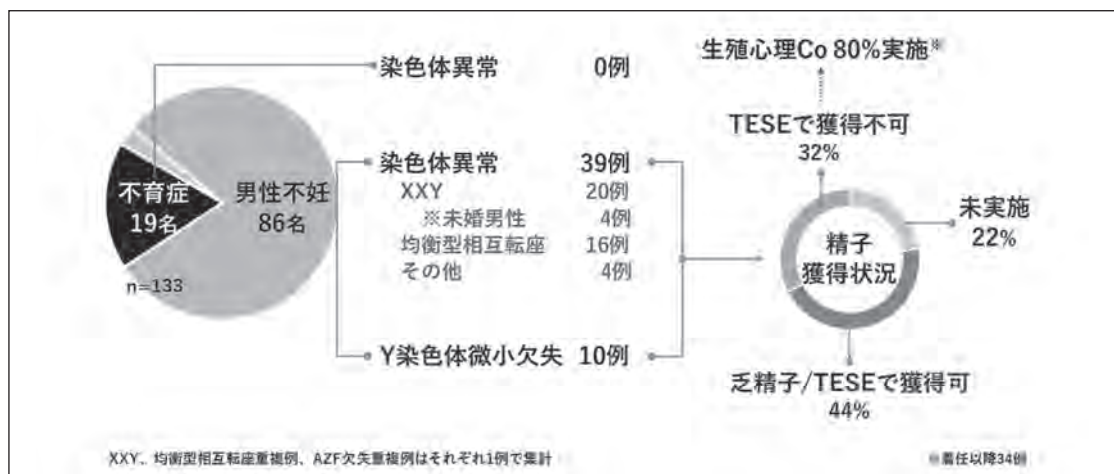


図3 生殖医療領域における遺伝カウンセリング (GC)に来院した患者背景

フィー、マルファン症候群、結節性硬化症、神経線維腫症1型など)の相談があった。

4) 生殖医療領域におけるGCに来院した患者背景

男性不妊86名、不育症19名、その他34名(うちTurner症候群疑いが2名)がGCに来院した。不育症において染色体異常は認められなかった。一方、男性不妊では、染色体異常39名、AZF欠失10名が認められた。なお、Klinefelter症候群、均衡型相互転座、AZF欠失の重複例はそれぞれ1名で集計した。

遺伝学的異常が認められた男性不妊患者の精子獲得状況は、TESE未実施が22%、乏精子もしくはTESEで獲得可能が44%、TESEで獲得不可が32%であった。獲得不可能であり、かつ生殖心理カウンセラー着任以降の88%が生殖心理カウンセリングを受診していた(図3)。

一方、男性不妊外来でXX maleやAZFa欠失、AZFb欠失など絶対的無精子の遺伝学的異常が認められた患者のうち、GCを受けずに生殖心理カウンセリングのみを受けていた患者もいた。

5) 腫瘍領域におけるGCに来院した患者背景

HBOC疑いで158名、Lynch症候群疑いで11名、その他13名がGCに来院した。うち、確定診断目的は148例で、発症前診断目的は10例であった。

確定診断目的のうち、乳癌患者は118名で、受検理由はHBOC診断目的とコンパニオン診断目的であった。結果、14%にpathogenic/likely pathogenic variantが認められた。HBOCかつ45歳以下は7例であり、うち妊孕性温存を希望もしくは悩んでいた患者は2名、うち女性不妊外来を受診して卵子凍結/受精卵凍結を実施した患者は0名であった(表1)。なお、生殖心理カウンセリング実施例は0名であり、女性不妊外来での案内もされていなかった。

6) その他領域におけるGCに来院した患者背景

神経筋疾患でDuchenne型筋ジストロフィーや筋強直

性ジストロフィー、脊髄小脳変性症、プリオン病など、糖尿病内分泌でMODYや甲状腺ホルモン不応症など、小児で21トリソミーやPrader Willi syndrome、結節性硬化症、低フォスファターゼ症、神経線維腫症1型など、循環器でATTTやMarfan症候群、QT延長症候群などを理由に発端者や血縁者が来院された。

7) 遺伝医療と生殖医療の両領域に関わりのある症例 (表2)

①症例1：男性不妊症

mos45,X【14】/46,XY【6】とAZFb+c欠失が認められ、GC、生殖心理カウンセリングを実施した。認定遺伝カウンセラー® (Certified Genetic Counselor: CGC) と生殖心理カウンセラーが連絡を取り、患者の様子の共有をした。その後、Micro-TESE実施したが、精子獲得はできなかった。

②症例2：男性不妊症

46,XY,AZFa欠失が認められ、Micro-TESEは希望されなかった。GC、生殖心理カウンセリング実施、CGCと生殖心理カウンセラーが今後の支援の流れや患者の様子の共有のため複数回連絡を取りあっていた。

③症例3：HBOC疑いの若年発症乳癌女性

乳腺科では妊孕性温存の希望はなかった。GCで再度確認したところ、迷っていると返答があったため、リプロダクションセンターを紹介し、女性不妊医師と情報を共有した。

4. 考 察

遺伝医療の急激な発展、社会啓発の高まりなどの影響もあり、当院で施行されているGC数は年々増加しており、遺伝医療の必要性が高まっている現状が明らかになった。

生殖医療領域は、当院の特徴として男性不妊外来の診療規模が全国的にも有数な施設であり、男性不妊に関連

表1 45歳以下で乳癌発症したHBOC 陽性7例の患者背景

	発症年齢	stage	婚姻	子供有無	今後の妊娠希望	妊孕性温存	生殖心理Co
1	29	I/IIb	既	○	○	×	×
2	36	IIa	既	○	×	×	×
3	36	IIa	既	○	×	×	×
4	36	IIIb	未	無	△	×	×
5	38	IIb	既	○	×	×	×
6	42	I	既	○	×	×	×
7	33	再発	既	○	×	×	×

表2 遺伝医療と生殖医療の両領域に関わりのある症例

症例 1	mos45,X【14】/46,XY【6】と AZFb+c 欠失
【紹介までの経緯】 無精子症。紹介状には「モザイクのため精子獲得の見込みがある」と記載があり。 【当院での GC と生殖心理カウンセリング】 GC では自然妊娠の可能性について質問があるなど、精子獲得可能性への期待が大きい印象が見受けられた。両カウンセリングの前後には、各担当者が連絡を取り、患者の様子の共有をした。M-TESE 実施したが、精子獲得はできなかった。	
症例 2	46,XY、AZFa 欠失
【紹介までの経緯】 無精子症、C-TESE を実施したが、精子獲得できず、M-TESE 目的で当院紹介。なお、妻は TESE に併せて採卵をしていたため、卵子凍結をした。 【当院での GC と生殖心理カウンセリング】 遺伝学的検査結果から絶対的無精子の診断、M-TESE は希望されず。 生殖心理カウンセリングから GC まで 1 か月の間、夫婦間での話し合いはなかったことから、GC 後に再度の生殖心理カウンセリングを CGC より提案したが、遠方であることを理由に希望されなかった。CGC と生殖心理カウンセラーで情報共有のため複数回連絡を取りあっていた。	
症例 3	HBOC 疑いの乳癌女性
乳腺科にて妊孕性温存について情報提供はあったが希望なし。若年性乳癌のため HBOC 疑いとなり GC を実施、次世代への遺伝についての話題で、妊孕性温存について再度確認したところ、迷っていると返答があったため、リプロダクションセンターを紹介し、女性不妊医師と情報を共有した。受診の結果、乳癌の状況と自身の年齢を踏まえて妊孕性温存は希望しなかった。なお、HBOC は陰性であった。	

する相談を目的に遺伝学的検査を受ける方が多かった。当院に生殖心理カウンセラーが着任以降、TESEにて精子の獲得ができなかった方のうち、生殖心理カウンセリングを80%と多くの方が受けており、遺伝医療、生殖医療の両面から夫婦の心理社会的支援が一層緊密な連携のもとにできるようになったことが明らかとなった。一方で、男性不妊外来で染色体異常が認められたものの、検査結果から絶対的無精子と判明したことから、GCはせずに、生殖心理カウンセリングを受けている症例も見受けられた。このような患者であっても、GCを受けたことで自身の状態について理解が深まったという意見も見受けられている。生殖医療、遺伝医療という理解が容易でない領域においては十分な心理社会支援のもと患者の意思決定によりそうためにも、希望する患者には積極的にGC、生殖心理カ

ウンセリングへの案内をしていく必要があると考えられる。

男性不妊の症例のうち、他施設で遺伝学的検査を施行し異常が認められた患者で、その結果と反してTESEでの精子獲得への本人の期待が大きい夫婦や、結果に対して感情が追い付くまで時間がかかる夫婦が見受けられたが、この夫婦に共通して、他院での結果説明や適切な情報提供などの診療の流れが不十分であったことが考えられた。2022年4月より不妊診療が保険適用となることで、遺伝医療、生殖医療からのフォローアップ体制が整っていない施設で遺伝学的検査が実施され患者やその家族の心理的負担が増す可能性が示唆された。そのような状況を回避するためにも、十分な情報提供などの支援が困難な施設の場合には、遺伝学的検査の段階で、フォローアップ体制のある施設に紹介、もしくは検査後に、遺伝医療

と生殖心理カウンセリングを含めた生殖医療を提供できる施設に紹介することが望ましいと考える。さらにはそのための施設連携体制を事前に準備しておく必要があると考えられた。

腫瘍領域では、2019年度から2020年度にかけて急激に増加しているのは、HBOC診断目的でBRCA1/2遺伝学的検査が保険収載となったことが要因の一つと考えられる。若年乳癌でBRCA1/2に病的バリエントが同定され、かつ、妊孕性温存を希望もしくは悩みがあった患者のうち、生殖心理カウンセリングを受けた患者は0名であり、全例が生殖心理カウンセリングの案内も受けていなかった。乳癌治療の間に短時間で妊孕性温存をしていかねばならず⁷⁾、HBOCの診断と妊孕性温存から葛藤が生じ得ることも想定できるため、今後は生殖心理カウンセリングの希望があるか確認し、必要であれば積極的に紹介することを検討するべきであると考えられた。

また、当院ではHBOC患者よりPGTの相談を受けた経験はないが、Lynch症候群患者夫婦より受検希望があった例はあり、今後、HBOCでも同様の症例が増えてくると考えられる。本邦では、HBOCは日本産科婦人科学会の見解による重篤性解釈からPGT-Mの適応と考えにくい、諸外国では成人発症の単一遺伝性疾患に対するPGTも生殖における自由として各国の基準のもとに倫理的に許容される国もある。PGT-Mの認知率は徐々に上昇している可能性があり、2012年のsystematic reviewでは遺伝性腫瘍診断症例のうちPGT-Mの認知率は35%との報告であったが⁸⁾、2017年の研究ではBRCA1/2に病的バリエントが認められた症例において6-7割と報告がされている⁹⁾。BRCA1/2に病的バリエントが認められた症例におけるPGT-Mの受検希望は2-4割であると報告があった^{8)~11)}。さらにBRCA1/2に病的バリエントが認められた症例の44%がPGT-Mについて医療者と話し合い、うち8%が実際に実施したと報告があった¹²⁾。一方で我が国におけるPGT-M希望に対する意識調査のデータはなく¹³⁾、本邦においてもGCの中でPGTについて言及すべきか検討していく必要があると考える。加えて、今後、PGTを希望した場合、日本産科婦人科学会に申請することは可能であり、その結果棄却された場合には、葛藤の中で妊娠を希望する患者を遺伝医療、生殖医療に携わる医療従事者が連携して支援する必要があると考えられた。

同様に複雑な意思決定を求められるがん・生殖医療の領域では、提示した症例3のように妊孕性温存の意思決定が揺らいでいる症例に対して主診療科と遺伝医療、生殖医療の連携によって意思決定を再確認できるなどより良い意思決定に導ける可能性が示された。がん・生殖医療は生殖医療のみならずがん治療領域にもまたがる医療であり、より複雑な連携が必要になるが、その連携体制を構築は大きな課題の一つであると考えられた。

本調査にて、全疾患領域で遺伝医療および遺伝カウンセリングの必要性が高まっていることが明らかになった。その中でも、本調査の症例から、主診療科との共同支援体制に加えて、生殖医療を司る産婦人科や泌尿器科との連携も可能となるような診療のネットワークを構築することの必要性と課題も明らかになり、今後検討していく必要があると考えられた。

引用文献

- 1) 不妊症及び不育症を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-A/SR) の先進医療実施方針について患者の皆さまへのお知らせ。公益社団法人日本産科婦人科学会。 https://www.jsog.or.jp/modules/news_c/index.php?content_id=105
- 2) 先進医療B 実施計画評価表。厚生労働省。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001054703.pdf>
- 3) 不妊治療の着床前検査は先進医療Bへ。第一生命経済研究所。 <https://www.dlri.co.jp/files/ld/236667.pdf>
- 4) 不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解。日本産科婦人科学会。 <http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=75/8/075080775.pdf#page=30>
- 5) NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関)認証の指針。日本医学会出生前検査認証制度等運営委員会。
- 6) 成井理加, 垂野香苗, 明石定子ら: BRCA1/2遺伝学的検査保険適用拡大後の検査施行症例の検討と今後の課題。臨外会誌。83(8):1381-1392, 2022。
- 7) 鹿嶋見奈, 鏑本浩志, 上田真子。遺伝性腫瘍女性3症例の妊孕性温存に対して認定遺伝カウンセラー®が果たした役割。日本遺伝カウンセリング学会誌。40:115-119, 2019。
- 8) Quinn GP, Pal T, Murphy D, Vadaparampil ST, Kumar A. High-risk consumers' perceptions of preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancers: a systematic review and meta-analysis. Genet Med. 14:191-200, 2012。
- 9) Gietel-Habets JJ, de Die-Smulders CE, Derks-Smeets IA, et al. Awareness and attitude regarding reproductive options of persons carrying a BRCA mutation and their partners. Hum Reprod. 32(3):588-97, 2017。
- 10) Mor P, Brennenstuhl S, Metcalfe KA. Uptake of Preimplantation Genetic Diagnosis in Female BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Genet Couns. 27(6):1386-94, 2018。
- 11) Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I, et al. BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis. Genet Med. 14(5):527-34, 2012。
- 12) Nahshon C, Lavie O, Oron G. Attitude of BRCA1/2 mutation carriers towards fertility preservation, family planning and preimplantation genetic testing for primary prevention of breast and ovarian cancer in the next generation. J Assist Reprod Genet. 40(12):2835-2842, 2023。
- 13) 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2021年版。日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構。

—原著—

乳がん患者における妊孕性温存療法： 妊娠・出産・再発に関する検討

Fertility preservation therapy in breast cancer patients:
Consideration regarding pregnancy, childbirth, and recurrence

仲村 理恵、宜保 敬也、長田 千夏、知念 柊子、
大石 杉子、宮城 真帆、銘苅 桂子

Rie Nakamura, Keiya Gibo, Chinatsu Nagata, Shuko Chinen,
Sugiko Oishi, Maho Miyagi, Keiko Mekaru

琉球大学病院 産科婦人科
University of the Ryukyus Hospital, Obstetrics and Gynecology

抄録：

【目的】乳がん患者における妊孕性温存療法とがん治療後の妊娠・出産・再発状況を明らかにする。

【方法】2011年から2022年の期間、乳がん治療前に妊孕性温存療法を希望し紹介となった70例を、妊孕性温存療法内容、乳がん治療内容、乳がん治療後の妊娠、出産、再発について診療録を後方視的に調査した。

【結果】70例の初診時年齢中央値は37歳(22～48歳)、初診時AMH中央値は2.62ng/ml(0.51～19.1 ng/ml)であった。病期は非浸潤癌：1例、I期：39例、II期：25例、III期：2例、IV期1例、再発2例であった。組織型はLuminal A 31例、Luminal B 13例、Luminal HER2陽性5例、HER2 type9例、triple negative 12例であった。紹介時期は、術後44例、術前5例、NAC(Neo Adjuvant Chemotherapy)前21例であった。全例でカウンセリングを施行し、43例(61%)で妊孕性温存療法が施行されたが、そのうち3例(7%)で原病死を認めた。受精卵凍結群(n=20)、卵子凍結群(n=23)、カウンセリングのみ群(n=27)に分類すると、カウンセリングのみ群で初診時年齢が有意に高かった(P=0.04)。乳がん治療後16/70例(23%)が妊娠を希望した。そのうち12/16例(75%)は投与期間中央値24カ月(2～84カ月)で術後内分泌療法を中断した。その後再発した1例、高齢の1例において温存後生殖補助医療を断念した。妊孕性温存療法を施行した5/43例(12%)に温存後生殖補助医療を行い、うち2/5例(40%)で妊娠成立した。一方で、がん治療後に温存後生殖補助医療を利用せずに自然妊娠または不妊治療後妊娠した症例を6例認め、これら2例と6例の初診時年齢、初診時AMH値に有意差を認めなかった。

【結論】妊孕性温存の有無に関わらず乳がん治療後の自然妊娠の可能性が示唆されたが、がん治療後の妊娠を予期するのは困難であり、患者の希望がある場合は、乳がん治療前の妊孕性温存をためらうべきではない。一方で、術後内分泌療法中断については再発リスクや乳がん死亡リスクを十分に患者に理解してもらい挙児について慎重に判断する必要がある。

キーワード：妊孕性温存、乳癌、再発、妊娠、出産

緒言

女性のがんで乳がんは最も多いがん種である。日本人女性の乳がん罹患率は年間約93,000人を超えると推定され、その発症数は30歳代後半から急増し、65～69歳でピークを認める¹⁾。20歳代から40歳前後まではまさに挙児希望年齢に相当する。一方で、乳がん患者においては、抗がん剤治療や5～10年と長期間の術後内分泌療法によ

る卵巢機能低下により自然妊娠が望めない場合もあり、がん治療前の妊孕性温存療法を検討する症例が増加している¹⁾。がん治療終了後に、温存後生殖補助医療を利用せずに自然妊娠する症例も経験しており、どのような症例で妊孕性温存療法を実施すべきか議論されることも多い²⁾。さらに5～10年の長期間の術後内分泌療法中に挙児希望が出た場合、術後内分泌療法を短期間で中断して不妊治療を行うことも議論されており、乳がん再発や死亡のリ

受付日：2023年11月1日／受理日：2023年12月27日

著者連絡先：仲村 理恵

琉球大学病院 産科婦人科：〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地

電話：098-895-1177 E-mail：h107649@med.u-ryukyu.ac.jp

スク上昇の是非について検討されている³⁾。

沖縄県においては当院が中心となり、2016年に沖縄がん・生殖医療連携ネットワークを立ち上げ、県内のがん診療連携病院やクリニックと連携し、多職種が関わり、がん患者に対する妊孕性温存療法の連携を行っている。

本報告では、乳がん患者の妊孕性温存療法とその後の妊娠・出産・再発について調査し、乳がんの妊孕性温存療法希望患者・パートナーへの情報提供に役立てることを目的とする。

方 法

2013年1月から2022年11月の期間に、乳がん治療前に妊孕性温存療法を希望し、当院へ紹介となった70例を対象とした。診療録をもとに、妊孕性温存治療内容、乳がん治療内容、乳がん治療後の妊娠・出産、再発の有無について、後方視的に検討した。凍結方法(卵子凍結もしくは受精卵凍結)は、カウンセリング時にそれぞれの妊娠率も含めたメリットデメリットを説明し、患者に選択してもらう方針とした。調節卵巣刺激法は、OHSS(ovarian hyperstimulation syndrome)の発症予防でGnRHアゴニストトリガーを使用する可能性を考慮し、アンタゴニスト法を第一選択とすることが多い。

【検討項目と統計】対象となった70例を、妊孕性温存療法を選択せずにカウンセリングのみとなったカウンセリングのみ群(n=27)、卵子凍結群(n=23)、受精卵凍結群(n=20)の3群に分類し、患者背景を比較した。3群の比較は、Kruskal-Wallis検定、Fisher正確検定を用い、各群の

どこに有意差があるかは、Steel-Dwass検定、Fisher正確検定を行い、有意水準を0.05未満とした。妊孕性温存療法を実施した46例について、受精卵凍結群(n=20)と卵子凍結群(n=23)の2群に分類し、治療内容の比較をした。2群の比較は、*t*検定、Mann-Whitney U検定、 χ^2 検定、Fisher正確検定を行い、有意水準を0.05とした。妊娠症例において、温存後生殖補助医療を実施し妊娠した2例と温存後生殖補助医療を利用せず自然妊娠もしくは不妊治療後妊娠した6例を、患者背景に関して、ロジスティック回帰分析で比較した。有意水準を0.05とした。統計解析ソフトはJMP pro15を用いた。

【倫理的側面】患者に十分なインフォームドコンセントを行った上で妊孕性温存療法を開始した。当院の倫理委員会で承諾を得た。(2023年10月6日許可、許可番号23-2179-00-00-00)

結 果

2013年に乳がん治療前に妊孕性温存療法を希望した症例を初めて経験し、その後徐々に年間の症例数は増加していた。年次推移を図1に示す。乳がん治療前に妊孕性温存療法を希望し、2013年1月から2022年11月の期間に当院に紹介となった70例の患者背景を表1に示す。2016年に沖縄がん・生殖医療連携ネットワークを立ち上げ後、症例数は増加し、症例は毎年10例前後で維持していた。初診時年齢の中央値(範囲)は、37(22~48)歳、出産歴は未妊妊が54例(77%)と多かった。初診時の婚姻状況については、既婚が34例(49%)、未婚が26例(51%)であった。初診時AMH値は測定できた44例において、

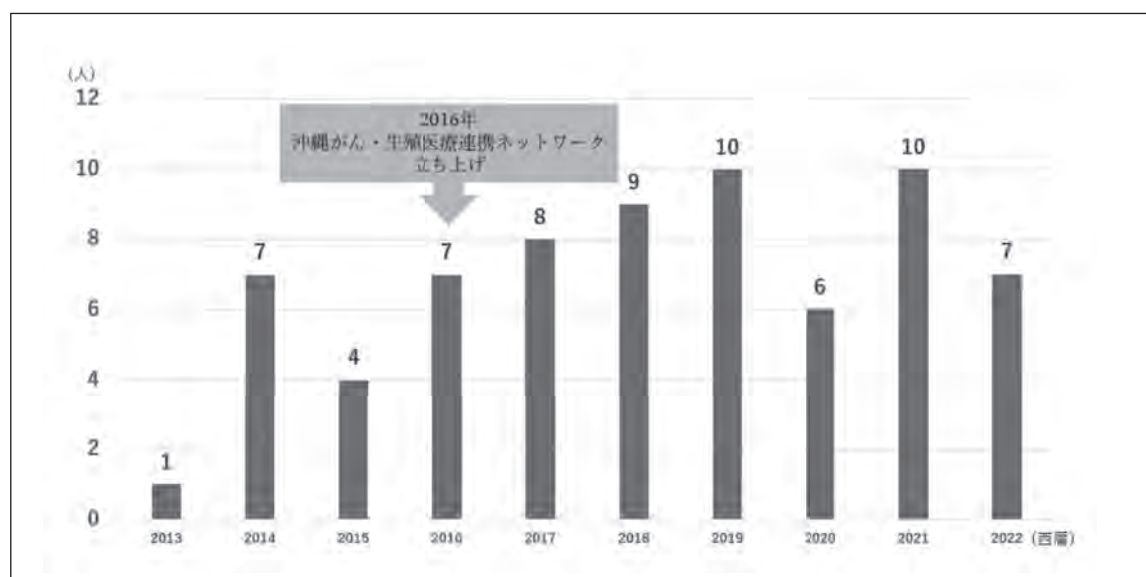


図1 当院における乳がん症例数の受診推移(2013年~2022年)

表1 患者背景

項目		n = 70	
初診時年齢 (歳)	中央値 (範囲)	37	(22 - 48)
出産歴 (回)	0	54	(77%)
	1~2	16	(23%)
初診時婚姻状況	既婚	34	(49%)
	未婚	36	(51%)
初診時 AMH (ng/ml) n = 44 で測定	中央値 (範囲)	2.485	(0.5 - 19.1)
不妊歴	あり	24	(34%)
不妊期間 (年)	中央値 (範囲)	6	(1 - 17)
初診時 BMI (kg/m ²)	中央値 (範囲)	22.6	(16.6-50.0)
病期分類	I 期	39	(56%)
	II 期	25	(36%)
	III 期	2	(3%)
	IV 期	1	(1%)
	再発	2	(3%)
	非浸潤癌	1	(1%)
	組織型		
組織型	Luminal A	31	(44%)
	Luminal B	13	(19%)
	Luminal HER2 type	5	(7%)
	HER2 type	9	(13%)
	Triple negative	12	(17%)
紹介時期	NAC 前	21	(30%)
	術前	5	(7%)
	術後	44	(63%)

AMH : anti-mullerian hormone, BMI : body mass index, NAC : neoadjuvant chemotherapy

中央値(範囲)は2.485(0.5-19.1) ng/mlであった。病期分類は非浸潤癌1例(1%)、I期39例(56%)、II期25例(36%)、III期2例(3%)、IV期1例(1%)、再発2例(3%)と、I期とII期で90%を占めていた。組織型はLuminal Aが31例(44%)、Luminal Bが13例(19%)、Triple negativeが12例(17%)、HER2 typeが9例(13%)、Luminal B HER2陽性が5例(7%)であった。紹介時期としては、術後が44例(63%)と多く、続いてNAC(Neoadjuvant chemotherapy)前が21例(30%)、術前が5例(7%)であった。カウンセリング施行後に、43例/70例(61%)で妊孕性温存療法を施行した。妊孕性温存療法の内訳は、卵子凍結を施行した23例と、受精卵凍結を施行した20例に分かれた。

対象となった70症例をカウンセリングのみ群(n=27)、卵子凍結群(n=23)、受精卵凍結群(n=20)の3群に分類し、患者背景を比較した(表2)。カウンセリングのみ群で他群と比較し、初診時年齢中央値(範囲)が39歳(24-48歳)と有意に上昇していた(p=0.043)。初診時AMH値、病期分類、組織型には3群間で有意差は認めなかった。

妊孕性温存療法を施行した43例を、受精卵凍結群

(n=20)と卵子凍結群(n=23)に分け、治療内容を比較した(表3)。1例あたりの採卵数は全症例1回であった。刺激法の比較では、卵子凍結群でショート法を選択している症例が多く、有意差を認めた(p=0.032)。ランダムスタートの有無、レトロゾール併用の有無、hCG投与日のE₂値には有意差を認めなかった。総ゴナドトロピン投与量は、卵子凍結群で多く、有意差を認めた(p=0.022)。2群間で採卵数には有意差を認めなかった。総受精卵凍結数は中央値4個(範囲0-10個)、卵子凍結数は1 day old凍結も含めると中央値7個(範囲2-19個)であった。採卵合併症と採卵後再入院には2群間で有意差を認めなかったが、受精卵凍結群の1例で採卵後重症OHSS(ovarian hyperstimulation syndrome)を発症し再入院となったため、乳がん治療開始の遅延を生じていた。

妊孕性温存療法を施行した43例中3例(7%)でのちに原病死を確認した。詳細を表4に示す。3症例の病期分類はI期2例、IV期1例であった。IV期の症例は妊孕性温存の適応とするか議論が分かれたが、本人と家族の強い希望で、治療前の妊孕性温存療法を選択していた。この3症例ともNAC前の妊孕性温存症例であることが特徴的

表2 妊孕性温存療法を希望した患者における、3群（受精卵凍結群、卵子凍結群、カウンセリングのみ群）の比較

項目		受精卵凍結群 n = 20	卵子凍結群 n = 23	カウンセリングのみ群 n = 27	P
初診時年齢（歳）	中央値（範囲）	35 (28 - 42)	37 (22 - 42)	39 (24 - 48) ‡	P = 0.017*
出産歴（回）	0	15 (75%)	22 (96%)**	17 (62%)	P = 0.013†
	1~2	5 (25%)	1 (4%)	10 (38%)	
初診時婚姻状況	既婚	18 (90%)	1 (4%)	15 (56%)	P < 0.013†
	未婚	2 (10%)	22 (96%)*	12 (44%)	
初診時 AMH (ng/ml)	中央値（範囲）	2.81 (1.01-19.1) (n=17)	2.18 (0.61-6.14) (n=19)	2.18 (0.5-8.44) (n=8)	P = 0.449*
病期分類	I,II（非浸潤癌含む）	19 (96%)	22 (96%)	24 (89%)	P = 0.811†
	III, IV	0 (0%)	1 (4%)	2 (7%)	
	再発	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	
組織型	Luminal	16 (80%)	15 (65%)	18 (67%)	P = 0.521†
	Non-Luminal	4 (20%)	8 (35%)	9 (33%)	

*Kruskal-Wallis 検定 †Fisher 正確検定

各群のどこに有意差があるかは、Steel-Dwass 検定、Fisher 正確検定を行い、有意水準を 0.05 未満とした

‡受精卵凍結群とカウンセリング群、卵子凍結群とカウンセリング群でそれぞれ有意差あり

**カウンセリング群と卵子凍結群で有意差あり

***受精卵凍結群と卵子凍結群、カウンセリング群と卵子凍結群でそれぞれ有意差あり

AMH: anti-mullerian hormone

表3 妊孕性温存療法を行った2群（受精卵凍結群と卵子凍結群）の比較

項目		受精卵凍結群 n = 20	卵子凍結群 n = 23	P
初診時年齢（歳）		35 (28 - 42)	37 (22 - 42)	P = 0.565‡
初診時 AMH (ng/ml)		2.81 (1.01-19.1) (n=17)	2.18 (0.61-6.14) (n=19)	P = 0.224‡
刺激法	GnRH アンタゴニスト法	17 (85%)	15 (65%)	P = 0.032*
	ショート法	1 (5%)	7 (30%)	
	ロング法	0 (0%)	1 (4%)	
	その他	2 (10%)	0 (0%)	
ランダムスタートの有無	なし 月経期	14 (70%)	11 (48%)	P = 0.141†
	あり	6 (30%)	12 (52%)	
	卵胞期	4	6	
	排卵期	0	1	
	黄体期	2	5	
アロマターゼ阻害剤の併用	あり	18 (90%)	22 (96%)	P = 0.590*
hCG 投与日の E ₂ (pg/ml)	中央値（範囲）	473.45 (120.1- 4193)	375 (94.7-4492)	P = 0.961‡
総ゴナドトロピン投与量 (単位)	中央値（範囲）	1950 (750-2850)	2400 (1050-3075)	P = 0.022**
採卵数	中央値（範囲）	8.5 (0-41)	7 (2-28)	P = 0.893‡
受精方法	Conventional IVF	5 (25%)		
	ICSI	8 (40%)		
	Split ICSI	5 (25%)		
	卵子得られず	2 (10%)		
凍結胚数	総受精卵凍結数 中央値（範囲）	4 (0-10)		
	初期胚	2 (0-7)		
	胚盤胞	0 (0-10)		
	総卵子凍結数 中央値（範囲）		7 (2-19)	
	採卵同日		7 (2-19)	
	1 day old		0 (0-5)	
採卵合併症	あり	5 (25%)	4 (17%)	P = 0.711*
		OHSS 重症 1 例 OHSS 中等症 1 例 OHSS 軽症 1 例	OHSS 軽症 4 例	
採卵後再入院	あり	1 (5%)	0 (0%)	P = 0.465*
観察期間（日）	中央値（範囲）	1539 (28-3581)	1468 (20-3282)	P = 0.495**

*Fisher 正確検定、† χ^2 検定、‡Mann-Whitney U 検定、**t 検定 AMH: anti-mullerian hormone、OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome

表4 死亡例

症例番号	病期	組織型	紹介の時期	凍結の有無	転機
症例 A	I 期	Triple negative	NAC 前	卵子凍結	NAC 中に増大・転移し原病死（初診後 8 カ月）
症例 B	IV 期	Luminal HER2 type	NAC 前	卵子凍結	NAC 中に増大し原病死（初診後 41 カ月）
症例 C	I 期	HER2 type	NAC 前	受精卵凍結	NAC 後、手術療法拒否、病変増大し原病死（初診後 72 カ月）

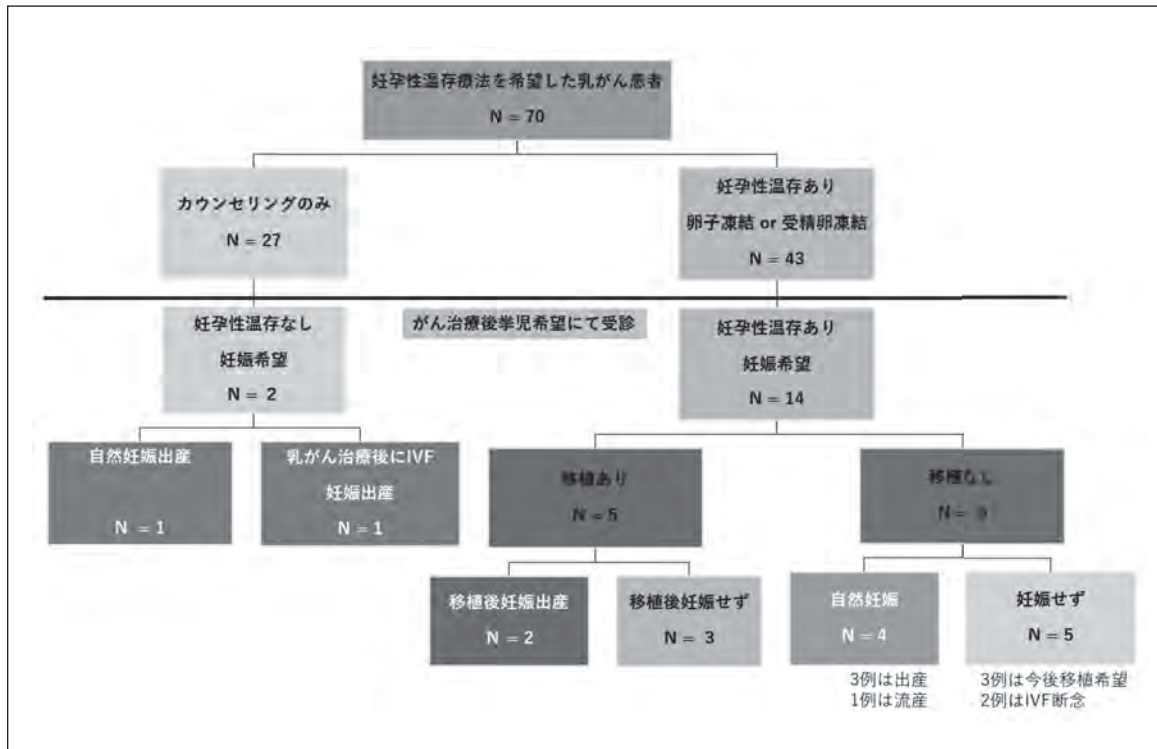


図2 乳がん治療後に妊娠を希望した症例の転機

であった。

乳がん治療後に妊娠を希望した70例中16例(23%)について、検討を行った。妊娠の転機について図2に示す。16例中12例(75%)で妊娠希望のため内分泌療法であるTamoxifen(TAM)内服を中断していた。内服期間中央値は24カ月(2～84カ月)であった。1例は妊娠希望のため術後のTAM内服を拒否し、すぐに自然妊娠出産され、出産後にTAM内服を再開していた。また1例でTAM内服中断後、局所再発を認めた。TAM内服を中断した12例中1例(8.3%)で再発を経験、12例中5例(41.7%)で妊娠成立を認めた。また妊娠を希望した16例中妊孕性温存療法(受精卵もしくは卵子)を施行していたのは14例(87.5%)であった。妊孕性温存療法を施行しなかった2例のうち1例は乳がん治療後すぐに自然妊娠出産し、1例は乳がん治療後すぐに体外受精胚移植を行い妊娠出産した。4例は妊孕性温存療法を施行したが、乳がん治療後に温存後生殖補助医療を利用せず、自然妊娠に至った。うち1例は流産、3例は出産に至った。温存後生殖補助

医療を希望したのは16例中5例(31%)のうち2例が妊娠・出産、3例が妊娠成立しなかった。また2例は高齢、再発でそれぞれ温存後生殖補助医療を断念していた。さらに挙児希望があるも、自己タイミング療法で妊娠しない3例が今後移植を検討中である。結果的に妊孕性温存療法を施行した43例中5例(12%)に温存後生殖補助医療を実施したことになる。

さらに、妊娠を希望した16例のうち、温存後生殖補助医療で妊娠した2例と、自然妊娠もしくは妊孕性温存を施行せずに生殖補助医療後に妊娠した6例を比較した(表5)。ロジスティック回帰分析を行ったが、初診時年齢と初診時AMH値に有意差は認めなかった。

考 察

・妊孕性温存実施状況について

当院で乳がん治療前の妊孕性温存療法を希望し紹介となった70例中43例(61%)で妊孕性温存療法を実施してい

表5 妊娠症例における初診時年齢、AMH 値と温存後生殖補助医療の利用の有無についての検討

項目	利用あり (n = 2)		利用なし (n = 6)		P
初診時年齢 (歳)	35	(31 - 39)	34.5	(24 - 38)	P=0.538
初診時 AMH (ng/ml)	11		3.44	(2.37 - 7.1)	P=0.996
	* 1 例のみで測定		* 5 例で測定		
ロジスティック回帰分析	AMH : anti-mullerian hormone				

た。患者背景として、初診時年齢の比較では、カウンセリングのみ群でより年齢が高い傾向であった。高齢であるほど妊孕性温存が困難であること、可能であったとしてもがん治療後の高齢妊娠はハイリスクであることを説明しており、年齢が高い症例ほど妊孕性温存療法を選択していないと考えられた。また未婚で出産歴がない症例で、卵子凍結を選択していた。「沖縄県がん患者等妊孕性温存療法研究促進事業」⁴⁾では妊孕性温存療法に要する費用の一部を助成する制度が存在するが、胚凍結(受精卵凍結)については、婚姻(法律婚もしくは事実婚)の証明が必須である。よって、婚姻関係にない場合には、助成金の対象とならないため、未婚の方は卵子凍結を選択している症例が多かった。

調節卵巣刺激法は、受精卵凍結、卵子凍結ともにアンタゴニスト法を選択されたものが多かった。これはOHSSの発症予防のためにGnRHアゴニストトリガーを使用する可能性も考慮したためである。卵子凍結群でショート法を選択した症例は、月経期もしくは卵胞期で開始時のE2値が低い症例であった。

また、アロマターゼ阻害剤は受精卵凍結群20例中18例(90%)、卵子凍結群23例中22例(96%)で使用されていた。妊孕性温存を希望し当院へ紹介となった際に、術後でも乳がんの組織型の最終診断がついていない場合もある。そのため当院では乳がんの妊孕性温存に対して調節卵巣刺激法を選択する際に乳がん組織型に関係なく、アロマターゼ阻害剤の併用を基本としている。

妊孕性温存療法を施行した症例のうち、その後3例で原病死が確認された。3例ともにNAC前に卵子凍結もしくは受精卵凍結を行っていた症例であった。症例BはIV期であり適応そのものが議論される症例であったが、本人の強い希望により卵子凍結が施行された。また妊孕性温存療法後に標準治療が施行されなかった症例Cもカウンセリング時には標準治療が予定される症例であった。症例AはI期のtriple negativeの乳がんであり、標準治療が完遂できれば予後が期待できた症例にも関わらず、NAC抵抗性であった。Cheinらの報告では、NAC症例で、調節卵巣刺激を行った介入群と対照群の比較で、乳がん再発または死亡までの期間を比較し、有意差なしと

報告している⁵⁾。しかし、観察期間が短いことや症例数が少ないことがバイアスとなっていると思われるため、本邦のガイドラインでも、担当がん患者に対する調節卵巣刺激は原則として原発巣切除後に行うことを推奨することが示されている¹⁾。当院でも症例Aを経験したことを踏まえ、ガイドラインの推奨も参考にし、NAC前の妊孕性温存療法を目的に紹介された場合、原発巣切除後の妊孕性温存療法の選択肢についてがん治療医との議論を行っている。また、患者へは担当がん状態で卵巣刺激を行うリスクについて十分な説明を行った上で施行している。

・乳がん治療後の妊娠・出産、再発の有無について

乳がん治療後に妊孕性温存療法を施行した43例中5例(12%)に温存後生殖補助医療を実施し2例(40%)に妊娠成立を認めた。一方、妊娠を希望するも温存後生殖補助医療を利用しなかった11例のうち、自然妊娠もしくは不妊治療後妊娠を6例(54.5%)に認めた。また妊娠を希望した16例のうち、温存後生殖補助医療を実施し妊娠した2例と、温存後生殖補助医療を利用せず妊娠した6例の比較では、初診時年齢、初診時AMH値に有意差はなかった。従って、乳がん治療前の時点で、がん治療後に妊娠を希望した際に、温存後生殖補助医療を利用する必要があるかどうか予知することは困難と思われた。Duraesらの報告²⁾(n=15,774)では、妊孕性温存群のうち妊娠希望のある症例での移植率は1,243例中69例(5.6%)、移植後の出生率は患者あたり69例中13例(18.8%)であった。また妊孕性温存群のうち移植希望のない症例での出産率は926例中164例(17.7%)であった。移植率が低く、移植による妊娠率と移植によらない妊娠率がほぼ同等であることは、当院の結果も同様であった。一方、非妊孕性温存群はもともと妊娠を希望していない症例が多く含まれるため出産率は10,023例中411例(3.9%)と低いが、結論として妊孕性温存群、非妊孕性温存群どちらでも自然妊娠を期待できると報告している。

以上より、乳がん治療後の自然妊娠の可能性については患者へ情報提供できる。ただし、症例毎に、将来的な挙児希望時の年齢、その時点での卵巣機能が異なり、本人のライフスタイル、カップルとの関係性もあり予測が難し

い。そのため、乳がん治療前の妊孕性温存実施時には将来自然妊娠が可能か予知は困難であり、患者が希望した場合は乳がん治療前の妊孕性温存をためらうべきではないと考えられる。しかし、本検討における妊娠症例8例における初診時年齢・AMH値と妊娠に関するロジスティック回帰分析は症例数が極端に少ないことがリミテーションとなり、さらなる症例の蓄積検討が必要と思われた。

次に、内分泌療法中断による再発リスクについて考察する。乳がん治療後に妊娠を希望した16例中12例(75%)でTAM内服を中断していた(内服期間2～84カ月)。1例は妊娠希望のため術後のTAM内服を拒否し、すぐに自然妊娠出産され、出産後にTAM内服を再開していた。また1例はTAM内服中断後、局所再発を認めた。Gradisharらの報告⁶⁾では、閉経前ホルモン受容体陽性乳がんに対する術後内分泌療法は、5年以上のTAM内服を推奨している。術後内分泌療法を短期間で中断することによる再発リスク、乳がん死亡率リスクの上昇については、エビデンスが少なく、慎重に判断する必要があるとされ、長年議論されていた。POSITIVE study (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer) では、挙児希望のため、内分泌療法を最長2年間中断する場合の安全性、特に中断することでの乳がん再発のリスクにどう影響するかが報告された⁷⁾。妊娠転機がわかった497例中368人(74%)で1回以上の妊娠成立あり、317人(63.8%)で1人以上の挙児が得られた。追跡期間中央値41カ月の時点で44人(8.9%)の乳癌再発を経験した。閉経前女性に対する内分泌療法中断によるイベント発生率を算出した研究⁸⁾における再発率9.2%と同等であったとし、乳がん患者が妊娠を希望した場合、内分泌療法を安全に中断できる可能性が示された。ただし、出産後は内分泌療法を再開することを強く推奨し、長期的な乳がん再発のリスクについては今後も十分に注意する必要があると示された。当院での症例もTAM内服を中断した12例中1例(8.3%)で再発を経験するも、12例中5例(41.7%)で妊娠成立を認めた。乳がん治療で早期に内分泌療法を中断し、妊娠を考えている症例に対しては、POSITIVE studyの結果を提示して、内分泌療法を中断できる可能性があること、一方で、乳がん再発・死亡リスクもあることを、十分に理解してもら

うことが重要であると思われた。乳がん治療医と連携をとり凍結卵子・胚の移植も含め、妊娠を試みるタイミングについて、慎重に判断する必要があると思われた。

結 論

妊孕性温存の有無に関わらず乳がん治療後の自然妊娠の可能性が示唆されたが、がん治療後の妊娠を予期するのは困難であり、患者の希望がある場合は、乳がん治療前の妊孕性温存をためらうべきではないと思われた。術後内分泌療法中断し、妊娠を試みる場合は、内分泌療法を中断してもよい可能性があること、一方、再発リスクや乳がん死亡リスクもあることを十分に患者にも理解してもらい、乳がん治療医とも連携し判断する必要がある。

引用文献

- 1) 日本がん・生殖医療学会 編、乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療ガイドライン2021年版. 金原出版, xii-xiii, 74-79, 90-91, 2021.
- 2) Martha Duraes, Gauthier Rathat, Sophie Bringer-Deutsch, et al. Fertility preservation in patients of childbearing age treated for breast cancer: A nationwide cohort study. *The Breast*. 64: 121-126, 2022.
- 3) Olivia Pagani, Monica Ruggeri, Silvia Manunta, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *The Breast*. 24: 201-207, 2015.
- 4) 沖縄県がん患者妊孕性温存療法研究促進事業について <https://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/kenkotyoku/kenko/ninyousei.html> (アクセス2023,9)
- 5) A. Jo Chien, Julia Chambers, Fiona Mcualey, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 165: 151-159, 2017.
- 6) William J Gradishar and Richard Hellmund. A rationale of the reinitiation of adjuvant tamoxifen therapy in women receiving fewer than 5 years of therapy. *Clin Breast Cancer*. 2: 282-286, 2002.
- 7) Ann H. Partridge, Samuel M. Niman, Monica Ruggeri, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 388: 1645-1656, 2023.
- 8) Sun Z, Niman SM, Pagani O, et al. Estimation of historical control rate for a single arm de-escalation study – application to the POSITIVE trial. *Breast*. 53: 1-7, 2020.

一症例報告一

Onco-TESE による精子回収不可能であったが射出精子の凍結により妊孕性温存し得た異時性両側性精巣腫瘍の1例

A case of heterochronic bilateral testicular tumor in which sperm could not be retrieved by Onco-TESE, but fertility preservation was achieved by cryopreserving the ejaculated sperm

荏部 樹里衣¹⁾、竹島 徹平¹⁾、栃原 しおり²⁾、上野 寛枝²⁾、湯村 寧¹⁾

Jurii Karibe¹⁾, Teppei Takeshima¹⁾, Shiori Tochihara²⁾, Hiroe Ueno²⁾, Yasushi Yumura¹⁾

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター 泌尿器科

1) Department of urology, Reproduction center, Yokohama City University Medical center

2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター

2) Reproduction center, Yokohama City University Medical center

抄録:

症例は24歳男性であり、22歳時に前医でセミノーマに対して高位精巣摘除術を行い経過観察していた。手術から2年3ヶ月後に右精巣に硬結の自覚があり前医受診した。前医の超音波検査や骨盤部MRI検査で右精巣腫瘍が疑われ、単精巣に生じた精巣腫瘍であり、妊孕性温存治療目的に当院を紹介受診した。

血液検査では異常所見なく、超音波検査、骨盤部MRI検査では右精巣に20 mm大の腫瘍を認めた。精液検査では全視野で運動精子1個のみであり、十分量の精子が確認できないため、高位精巣摘除術と同時にOnco-TESEを行う方針とした。手術までの間に再度射精による精子凍結を試みた結果、追加で運動精子を3個認めたため凍結を実施した。Onco-TESEでは摘出精巣組織内に精子を認めなかった。Onco-TESEで精子回収不可能であったが、術前の射出精子を凍結しているため、精子凍結に成功した。今後は挙児希望時には凍結精子を用いた生殖補助医療を検討する予定である。射出精子が確認できる症例においても、Onco-TESEで精子が確実に回収可能とは限らないため、可能な限り射出精子の凍結を試みることに加えて、射出精子が存在したとしても手術で回収不可能な可能性があることを患者に十分に説明する必要がある。

キーワード: 妊孕性温存、Onco-TESE、精子凍結、精巣腫瘍

緒言

若年がん患者の生存率は医療技術の進歩に伴い上昇しており、治療後の生活の質が重要視されている。精巣腫瘍はAdolescent and Young Adult (AYA) 世代の男性に好発する。治療は原則的に高位精巣摘除術が行われるが、異時性あるいは同時性に両側精巣に生じる可能性があり、両側性精巣腫瘍においては両側精巣摘除術を行うことで妊孕性を喪失する。そのため、挙児希望のある患者においては妊孕性温存治療が推奨される。男性の妊孕性温存の方法の第一選択は用手的な精液採取による精子凍結であり、最も簡便な方法である。無精子症や運動精子数がごく僅かの患者、および射精誘導が無効な射精障害患者に対して考慮すべき妊孕性温存治療はTesticular sperm extraction (TESE) であり、がん患者において性腺毒性治療前に行うTESEをOncological TESE

(Onco-TESE) と呼称する報告がある¹⁾。今回、異時性に発生した両側性精巣腫瘍に対してOnco-TESEによる精子回収は不可能であったが、射出精子の凍結により妊孕性を温存し得た症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例は24歳男性であり、既往歴や家族歴はなし。

現病歴は前医で22歳時に左精巣腫瘍に対して高位精巣摘除術を行い、腫瘍マーカー陰性のpT2N0M0セミノーマであり経過観察の方針となった。手術から7ヶ月が経過したところで通院を自己中断したが、手術から2年3ヶ月後に右精巣の硬結を自覚し前医受診した。血液検査による腫瘍マーカー上昇はなく、超音波検査や骨盤部MRI検査では右精巣腫瘍が疑われた。単精巣に生じた精巣腫瘍

受付日: 2023年9月12日/受理日: 2023年11月30日

著者連絡先: 荏部 樹里衣

横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター 泌尿器科: 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町4-57

電話: 045-261-5656 E-mail: juriikaribe@gmail.com

であり、妊孕性温存治療目的に当院を紹介受診した。

身体所見は右精巣体積が18 mlであった。血液検査はLDH 173 [124-222]U/L, AFP 1 [1-7]ng/mL, hCG <0.2 [<2.0]mIU/mL, 血中総テストステロン6.20 [0.86-7.88]ng/mLといずれも正常値であった。画像検査は、超音波検査では右精巣内に血流に富む、低吸収域の長径20 mm大の腫瘍を認めた(図1)。骨盤部MRI検査T2強調画像では右精巣内に20 mm大の低信号を示す辺縁整な腫瘍を認めた(図2)。精液検査は精液量3.4 mlであり、原精液では精子を認めず、遠心にて運動精子を1個認めた。

治療方針は凍結保存に必要な精子が精液中に十分確

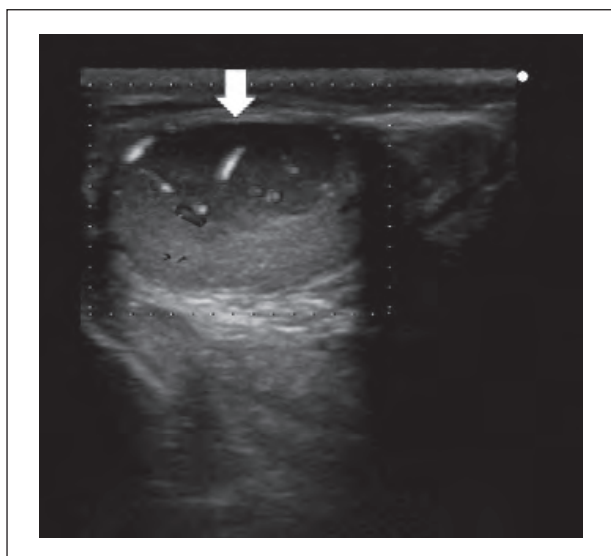


図1 超音波検査

右精巣に血流に富む、低吸収域の長径20mm大の腫瘍を認めた。

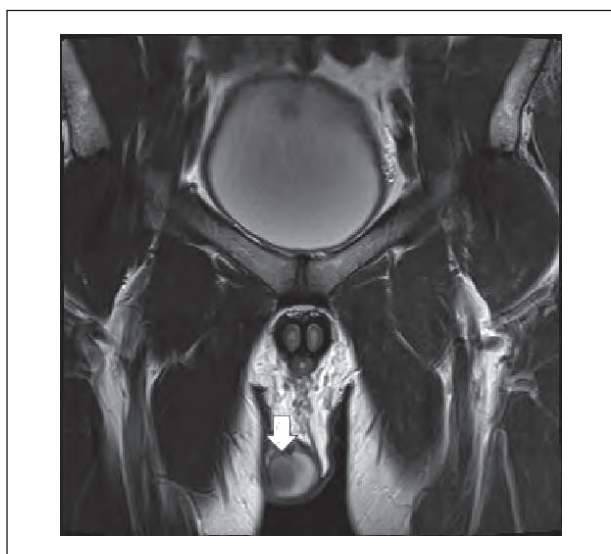


図2 骨盤部MRI検査 T2強調画像

右精巣に20mm大の低信号を示す辺縁整な腫瘍を認めた。

認できなかったため、高位精巣摘除術と同時にOnco-TESEを行う方針としたが、Onco-TESEでも精子回収が不可能となる可能性が懸念された。そのため、高位精巣摘除術の術前に、用手的精液採取による精子凍結を行うことを患者に提案し、承諾された。受診2日後の原精液の一部に位相差顕微鏡下で運動精子を3個認めたため、精液全量を500 Gで10分間遠心し、上清除去後にSperm Freeze Solution (Vitrolife)を用いて精子凍結用ストロー (KITAZATO) にて凍結保存した。手術は通常通り高位精巣摘除術を行った。手術中に摘出精巣の腫瘍部から可能な限り距離を確保し、非腫瘍部である正常精巣組織を採取した。手術後、摘出精巣検体全てを細切し、位相差顕微鏡下で精巣内精子の探索を行ったが精子を認めなかった。手術後の経過は良好であり、病理組織診断はpT1N0M0 セミノーマのため経過観察の方針とした。Onco-TESEで精子回収不可能であったが、術前の射出精子は少数ではあるが凍結可能であり、精子凍結には成功しているため凍結を継続している。退院後の血中総テストステロン値は0.14 ng/mLに低下あり、4週ごとにテストステロンエンタム酸エステル250mg投与を開始した。今後はテストステロン補充療法の継続に加えて、挙児希望時には凍結精子を用いた生殖補助医療を検討する予定である。

考 察

精巣腫瘍は男性の悪性疾患の1.0-1.5%程度を占めており、両側性の精巣腫瘍は1.0-2.0%存在する。異時性両側精巣腫瘍は同時性両側精巣腫瘍の4倍の頻度で発生するという報告もある²⁾。精巣腫瘍の治療は高位精巣摘除術だが、両側性精巣腫瘍や器質的あるいは機能的片側性精巣に腫瘍が発生した症例については、精巣摘除を行うことで妊孕性の喪失やテストステロン低下が生じる。そのため、全ての患者において性腺毒性治療を開始する前に挙児希望の有無を確認するべきである。挙児希望がある場合には妊孕性温存治療を考慮するが、精巣腫瘍患者は治療前から造精機能障害を有していることが多く、6-24%が無精子症、50%が乏精子症であったと報告されている³⁾。Morrishらは、セミノーマでは視床下部-下垂体-性腺軸に影響を及ぼし、精子形成を阻害すると報告している⁴⁾。若年がん患者においては根治性のため高用量の化学療法を行う場合も多く、化学療法に伴い妊孕性を喪失する可能性がある。American Society of Clinical Oncologyは化学療法ごとの造精機能障害のリスクを報告しており、精巣毒性の高リスク治療はアルキル化剤、精巣や頭蓋、全身への放射線照射、中リスク治療はシスプラチンなどの白金製剤や散乱による精巣への放射線照射が挙げられる⁵⁾。化学療法では薬物依存性、用量依存性に造精機能障害が生じるため、治療開始前の精子凍結保存

が推奨されている^{6,7)}。性腺毒性治療開始後においても妊孕性が保たれている場合もあるが、予測困難であることや治療後の精子DNA損傷および染色体異数性のリスクから性腺毒性治療開始前の介入が望ましいと考えられる。

Onco-TESEは高位精巣摘除術と同時に進行狭義のOnco-TESEとがん患者の妊孕性温存目的に行う広義のOnco-TESEに大別される。高位精巣摘除術と同時に進行Onco-TESEでは、腫瘍と距離が離れている精細管では造精機能が保たれやすく、腫瘍辺縁より7.5 mm以上離れた精細管においては93%で精子が確認されたという報告もある⁸⁾。OgoumaらのSystematic reviewにおいては、がん患者の妊孕性温存目的に行う広義のOnco-TESEは合計96例報告があり、精子採取成功率は38.1-80%であった¹⁾。European Association of Urologyのガイドラインでは、両側精巣腫瘍や単精巣に生じた精巣腫瘍では精巣部分切除術を考慮すると報告しているが、本症例では制癌性を考慮して高位精巣摘除術に加えてOnco-TESEを行う方針とした⁹⁾。また、精巣部分切除術に加えてOnco-TESEを行うことで、残存する精巣体積が極めて少なくなることが予測されたことも理由の一つである。本症例では手術前に射出精液でごく少数の精子を凍結可能であったが、Onco-TESEによる精子回収は不可能だった。射出精子が確認できる症例においても、Onco-TESEで精子が確実に回収可能とは限らないため十分なインフォームドコンセントが必要である。精巣腫瘍は比較的急速に進行するため準緊急で手術を行うことが多い。今回のような症例では射出精液での精子凍結を可能な限りの回数試す方が良いと考えられるが、悪性腫瘍疑いで手術を待機している心理的背景や制癌性により時間的猶予が少ないことを考慮すると、射出精液での精子凍結を試みる回数は限られるだろう。精子凍結では本症例のように十分量の精子を確保できない場合も少なくない。本邦においては凍結した精子を挙児目的に使用する場合は顕微授精を行う。先行研究では、精子濃度 10^3 個/mL以下の精子を使用した顕微授精において着床率20%、顕微授精1サイクルの妊娠率は19%、出生率は14%であり、新鮮射出精子と凍結融解精子において成功率に有意差はないと報告されている¹⁰⁾。しかし、少数の精子しか回収できない症例では、融解後の精子生存率が極めて低くなる場合がある。これは、精子の凍結剤に含まれる耐凍剤の透過率が症例により異なることに起因すると考えられ、精子凍結時には凍結融解における個人差や出生率について十分に説明しておくべきである。当院では、

TESEにて精巣内精子1個を凍結し、融解後に顕微授精を行い、挙児を得た経験がある。このように、ごく少数でも精子を確認できれば、凍結する価値があるだろう。

本症例のように、射出精子が確認できる症例においても、Onco-TESEで精子が確実に回収可能とは限らないため、可能な限り射出精子の凍結を試みる事が重要であると言える。また、前医より速やかに紹介されたため射出精子の凍結を複数回試みる事が可能であった。今後はOnco-TESEの適応を速やかに判断して円滑に生殖医療医に患者を紹介、情報共有ができるネットワーク作りに加えて、妊孕性温存治療後の不妊治療についても力を注がなければならないだろう。

参考文献

- 1) Ogouma L, Berthaut I, Levy R, et al.: Testicular sperm extraction (TESE) outcomes in the context of malignant disease: a systematic review. *Asian Journal of Andrology*, 24(6) : 584-590, 2022
- 2) Tsutsumi S, Kawahara T, Takeshima T, et al.: Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. *Journal of Medical Case Reports*, 11: 139, 2017
- 3) Moody JA, Ahmed K, Yap T, et al.: Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *British Journal of Urology International*, 123: 160-172, 2018
- 4) Morrish DW, Venner PM, Siy O, et al.: Mechanisms of endocrine dysfunction in patients with testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 82: 412-418, 1990
- 5) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al.: Fertility preservation for patients with cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 31(19) : 2500-2510, 2013
- 6) Tempest HG, Ko E, Chan P, et al.: Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Human Reproduction*, 23: 251-258, 2008
- 7) De Mas P, Daudin M, Vincent MC, et al.: Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Human Reproduction*, 16: 1204-1208, 2001
- 8) Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, et al.: Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Human Reproduction*, 30: 2853-2858, 2015
- 9) Nicol D, Berney D, Boormans JL, et al.: European Association of Urology Guidelines on testicular cancer, 2023
- 10) Bessonnat J, Brouillet S, Sintzel S, et al.: In cryptozoospermia or severe oligozoospermia is sperm freezing useful? *Basic Clinical Andrology*, 24(15) , 2014