

未受精卵子凍結保存の現状

河村 和弘 杉下 陽堂 鈴木 直

はじめに

近年の凍結保存技術の向上により、未受精卵子の凍結保存が妊孕性温存のための方法として用いられるようになってきた。しかし、現状においても凍結未受精卵子を使用した体外受精胚移植の成績は、凍結胚を用いた融解胚移植の成績に劣る。しかし、女性の社会進出に伴う初婚年齢の上昇や未婚のがんサバイバーの増加から未受精卵子の凍結保存のニーズは増加している。

2013年9月に日本生殖医学会は、社会適応ならびに医学適応による未受精卵凍結保存ガイドライン仮案を提言し、2014年5月に日本産科婦人科学会は、医学適応による未受精卵子および卵巣組織の採取、凍結、保存に関する見解を会告として発表した。本稿では、社会的にも注目が集まっている未受精卵子凍結保存の現状について概説する。

未受精卵子凍結の対象

卵子の源である原始卵胞は、精子と異なり出生後にその数は新たに増加せず、母体内の胎生6か月の時期に卵巣内に約700万個を保有することで、一生分の卵子を有する状態で出生する。その数は出生時には40万個へと減少し、さらに初経時には20万個と減少する。通常、排卵の約6か月前に休眠している原始卵胞の

中から数百個の原始卵胞が選択され、活性化の後に発育を開始する。これらの卵胞は発育過程においてアポトーシスによる卵胞閉鎖が起こり、ほとんどは消失する。最終的には胞状卵胞に到達した数十個の卵胞のうち、月経周期におけるゴナドトロピンの調節作用により、主席卵胞のみが発育を続け、1個の卵子が排卵される¹⁻³⁾。加齢に伴い出生時に保有していた20万個の原始卵胞は徐々に減少し、閉経時には残存原始卵胞数は1,000個を下回ると考えられている⁴⁾。さらに、加齢により卵子の質の低下も進み、その結果卵巣内の残存卵胞数の減少と卵子の質の低下の双方により妊孕性が低下する。また、たとえ妊娠に至っても、高齢患者では卵子の染色体異常の増加により流産率も上昇する⁵⁾。これらの問題を解決するための1つの方法として、未婚の女性が加齢による妊孕性低下の起こる以前に卵子を保存する方法が考えられてきた。この発想は、加齢ではなく病的な卵巣機能低下（早発卵巣機能不全）にも当てはまる。病的な卵巣機能低下は不可逆的で進行性であるため、完全に卵巣機能が廃絶して閉経する前に卵子凍結により将来の妊孕性への希望を残すことが可能となる。しかし、この場合には凍結保存可能な卵子数は少ない場合が多く、卵子の質が低下している高齢患者では難しい。

若年者のがん罹患率は近年増加傾向を示しているが、手術療法、化学療法そして放射線療法などを中心とした集学的治療や診断方法の進歩

かわむら かずひろ：聖マリアンナ医科大学産婦人科学／聖マリアンナ医科大学病院生殖医療センター
 (〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1)
 すぎた ようどう：聖マリアンナ医科大学産婦人科
 すぎき なお：聖マリアンナ医科大学産婦人科学

などに伴い、その治療成績は向上してきており、がん患者の生存率が改善してきている⁶⁾。しかし一部の若年女性がん患者は治療によって原疾患が寛解するが、生殖腺毒性のある化学療法および放射線療法後に卵巣機能不全となり、閉経の早期発来や妊孕性消失など女性としてのQOLの低下といった問題を抱える⁷⁾。がん患者が妊孕性を温存する方法としては、胚凍結、未受精卵子凍結、卵巣組織凍結といった技術がある。

既婚者では、生殖腺毒性のある抗がん治療前に体外受精を行い、胚凍結を行うことが可能である。しかし、未婚者の場合は、受精させることができないため、未受精卵子の凍結が適応となる。この凍結はがんの確定診断ののち、抗がん治療を実施する前までの限られた期間に行う必要がある。そのため、多数の未受精卵子を凍結保存することは通常困難である。抗がん治療前に一定数の卵子を凍結保存する方法として、卵巣組織凍結がある。卵巣組織凍結では、卵巣皮質を凍結保存することで非常に多くの卵子を初期卵胞の状態で確保することが可能となるが、白血病などの卵巣にがん細胞が存在する疾患においては、原疾患の寛解後に卵巣組織の解凍移植を行うことで、がん細胞を再度体内に移入させてしまう可能性が出てくる⁸⁾。また、卵巣組織凍結では凍結解凍による卵胞へのダメージの問題や、卵巣組織移植の際の正着率などの課題がある。

未受精卵子の凍結方法

—超急速ガラス化法

現在、着床前期胚および未受精卵子の凍結保存は、超急速ガラス化保存法が主流である。1972年Whittingham⁹⁾により緩慢凍結法によるマウス胚における凍結保存の成功例が報告され、ヒト胚の凍結保存に用いられてきた。一方、1985年RallとFahyにより、マウス8細胞胚のガラス化保存が報告され、現在主流となっている超急速ガラス化保存法¹⁰⁾が、2000

年から2007年にかけて桑山らによって確立されている^{11~14)}。ガラス化保存法とは、培養液に高濃度の凍結保護物質を添加することによって、細胞内の水分同士の結合を阻害し、氷の結晶が発生しない状態で卵子を固化、極低温保存する手法である。超急速冷却ガラス化保存法は、 $-20,000^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 以下のものと定義され、一度保存された胚および卵子は、半永久的に液体窒素中に保存が可能となる¹⁵⁾。超急速ガラス化法では、凍結保存するため細胞内を脱水し、氷晶形成が起こりづらい物質に細胞内液を置換する。凍結保護物質として、エチレングリコール、プロパンダイオール、グリセロール、ジメチルスルホキシドなどが知られており、いずれも細胞毒性を有する。そのため、より細胞毒性の少ない物質をより低濃度で細胞内液と置換できるかどうか、いまだ検討され続けている。

成熟卵子は細胞体積が大きく球形であるため、単位体積あたりの表面積が最小となり、浸透圧変化による物理的影響を受けやすく、細胞膜透過性が低いことや染色体の異常をきたしやすいため、凍結未受精卵子を用いた妊娠・出産の成功例はきわめて少なかった¹⁶⁾。

しかし、最近の報告では凍結未受精卵子の解凍・体外受精胚移植による妊娠出産は凍結胚の解凍胚移植後の妊娠率と比較すれば非常に低いものの、以前の緩慢凍結法のデータを主体に報告されていた数%という低値ではなくなり、Rienziら¹⁷⁾は15.8%であったと報告している。その成績向上の背景には、以下の技術的改善が関与している。

■凍結保護物質の高濃度化

凍結保護剤は細胞内脱水のために用いるが、凍結保護剤自体に細胞毒性がある。緩慢凍結時には凍結保護剤濃度を1.5 mol/L程度で凍結を実施するが、ガラス化法ではその濃度を4~8 mol/Lと上げるため、急速に細胞内脱水が起き、細胞内水分と凍結保護剤の置換が行われる。そのため、短時間で実施することが可能となり、凍結液保護物質の細胞毒性を減少させることに成功している。結果、細胞変性率の低下

とともに、細胞内外の氷晶形成率も減少し、凍結融解後の細胞生存率が改善してきている。

■超急速冷却

氷晶が最もできやすい温度変化とは、 $-20\sim-80^{\circ}\text{C}$ であり、細胞のガラス化が開始される -120°C 付近での細胞内環境がしっかりと凍結保護剤に置換されていれば、液相と固相が混在することで細胞内にクラックが生じ、細胞死を誘起することを避けることができる。 $-20,000^{\circ}\text{C}/\text{分}$ にてガラス化が開始されるが、それを上回る $-23,000^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の過冷却を実現する卵子（胚）保存のデバイスが開発され、最も不安定な温度領域を瞬時に -196°C まで冷却することが可能となった¹⁸⁾。

■超急速加温

解凍の際には、凍結時と同様に $-20\sim-80^{\circ}\text{C}$ が最も氷晶形成率が高いが、解凍時にも同様に氷晶形成ししやすい温度を瞬時に越える技術が必要となる。実際に瞬時に解凍するデバイスが存在し、加温板の上で加温することで $+43,000^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で解凍することが可能となり、氷晶形成やクラックの出現がほとんど生じなくなる¹⁸⁾。

■凍結保護剤の排出

解凍時には、細胞内の凍結保護剤の相対濃度は50%以上となっているが、これを浸透圧により排出しなければならない。濃度勾配が強い場合には、細胞の膨張状態が起こり、細胞死に至る。そのため細胞膜を透過しない高濃度凍結液（シュークロス添加凍結液）に細胞をつけることで凍結保護剤が流出し、細胞内に水分が入る。あまりにも濃度が濃い場合には、細胞脱水が継続して細胞障害を起こす可能性があるため、その濃度勾配が重要であり、その方法が確立されつつある。

成熟卵子の凍結保存に関する ASRM のガイドライン

2013年にアメリカ生殖医学会（American Society of Reproductive Medicine：ASRM）が、成熟卵子の凍結保存に関するガイドライン

を発表した。ガイドラインによれば、37歳以下の女性群と35歳の女性群の凍結未受精卵子を使用して体外受精胚移植を施行した場合、卵子1個当たりの妊娠率は4%と5.1%であったと報告している^{19,20)}。この結果は、単純計算では100%の妊娠率となるためには約20個近くの卵子を凍結保存しておく必要があることを示唆している。一見非常に多くの卵子が必要であると感じられるかもしれないが、以前は2%以下の妊娠率と考えられていたため¹⁷⁾、技術が進歩しASRMでは未受精卵子凍結保存は、臨床研究の域を脱し、臨床技術であると定めた²¹⁾。

またこのガイドラインでは、凍結未受精卵子由来の児のリスクについても言及している。超急速冷却ガラス化法にて凍結保存した未受精卵子から生まれた200人の児は新鮮胚移植にて妊娠した児と比較した場合、出生体重、奇形など特に有意な異常所見は認められないと報告している。また、38歳以上の未受精卵子凍結については、十分に検討を有すると言及している²²⁾。

社会的適応による卵子凍結保存に関する指針

日本生殖医学会では、2013年9月に社会的適応による未受精卵子の凍結保存ガイドラインを提言しており、以下にその内容を紹介する。

- (1) 加齢等の要因により性腺機能の低下を来す可能性を懸念する場合には、未受精卵子を凍結保存することが出来る。
- (2) 凍結・保存の対象者は成人した女性であり、未受精卵子等の採取時の年齢は、40歳以上は推奨出来ない。また凍結保存した未受精卵子等の使用時年齢は、45歳以上は推奨出来ない。
- (3) 本人の同意に基づき、未受精卵子等を凍結・保存することが出来る。
- (4) 実施時は、口頭および文章を用いて、未受精卵子等の採取、凍結と保存や、凍結さ

れた未受精卵子等による生殖補助医療（顕微授精）について十分に説明し、本人の同意を得るインフォームド・コンセントを実施しなければならない。

- (5) 未受精卵子等は、本人から破棄の意志が表明されるか、本人が死亡した場合には、直ちに破棄する。また、本人の生殖可能年齢を過ぎた場合には、通知の上破棄することが出来る。
- (6) 未受精卵子等を本人の生殖以外の目的で使用することはできない。
- (7) 本人から破棄の意志が表明され、また凍結された未受精卵子等を本人が生殖医学の発展に資する研究に利用することを許諾した場合であっても、当該研究等の実施に当たっては、法律や国、省庁のガイドラインに沿い、ICなどを含めた必要な手続きを改めて施行しなければならない²³⁾。

本提言では、未婚成人女性の本人の希望により妊孕性を温存する指針が、本邦で初めて示された。

医学的適応による卵子凍結保存に関する指針

日本生殖医学会は2013年9月に、日本産科婦人科学会は2014年4月に、未受精卵子および卵巣組織の採取、凍結、保存に対する見解を発表している。ここでは日本産科婦人科学会の提言を一部抜粋する。

- (1) 原疾患の治療により卵巣機能低下が予想され、未受精卵子凍結、卵巣組織凍結を施行することが被実施者の妊孕性温存と原疾患の治療の実施に著しい不利益とならないと判断されるものを対象とする。
- (2) 原疾患の状況、予後など、本法を行なうことが原疾患治療に及ぼす影響を把握するために、原疾患主治医から文書による適切な情報提供がなされていることを要す。
- (3) 以下の項目について医師が、被実施者に対して説明する。①現疾患の治療と卵巣機

能低下の関連性、②原疾患の状態、予後、③本法の実施が原疾患の予後に影響を及ぼす可能性、④本法の詳細、⑤凍結未受精卵子を用いたARTの詳細、⑥凍結未受精卵子により将来、被実施者が妊娠する可能性と妊娠した場合の安全性、など

である²⁴⁾。なお、日本産科婦人科学会では、未受精卵子および卵巣組織の凍結を取り扱う場合には、各医療施設での倫理委員会の審査のうえ、日本産科婦人科学会への施設登録申請を求めている。

社会的ならびに医学的卵子凍結保存指針では、凍結した未受精卵子の売買、譲渡は認めていない。ただし被実施者が破棄する場合には、医学研究の際にのみ、法律や国、省庁のガイドラインに沿い、必要な手続きを改めて施行すれば未受精卵子を使用することが可能となる。

未受精卵子凍結の今後

成熟卵子の凍結保存に関するガイドラインによれば、凍結未受精卵子を用いた体外受精胚移植の臨床成績は、卵子提供が盛んな国から得られたデータが基盤となっており、実際の妊娠率に関する統計は30歳以下のドナーから得られた凍結未受精卵子によるものが多いと述べられている²¹⁾。したがって、凍結未受精卵子を用いた体外受精胚移植の臨床成績について患者に情報提供をする場合は、高齢患者では加齢による卵子の老化により、その成績はさらに低下する可能性が高いことを十分に伝える必要がある。現在の本邦の社会状況を鑑みると、今後は社会的な未受精卵子の凍結保存を希望する女性が増加してくるのではないかと考えられる。一方、医学的に妊孕性を温存するための未受精卵子凍結は、FertiProtektというドイツ、スイス、オーストリアのおよそ70施設を中心に妊孕性温存を行っている団体の治療指針では14歳から40歳までの患者において卵子凍結を推奨している²⁴⁾が、年齢の上限については採卵可能期間と推定採卵数に基づいた議論が必要と考え

る。卵巣組織凍結はヒト卵胞の完全体外培養が可能となれば、組織内の残存がん細胞を考慮する必要はなく、多くのがんに適応可能となる。さらには、体細胞からの始原生殖細胞を介した卵子再生技術が完成すれば、倫理的な問題はあつものの、加齢、病的因子、生殖腺毒性のある治療により閉経した女性においても、若年女性と同等の質をもつた成熟卵子が無限に得られる可能性がある。

● 文献

- 1) Markstrom E, Svensson ECh, Shao R, et al : Survival factors regulating ovarian apoptosis-dependence on follicle differentiation. *Reproduction* 123 : 23-30, 2002
- 2) Faddy MJ, Gosden RG : A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 11 : 1484-1486, 1996
- 3) Tilly JL, Niikura Y, Rueda BR : The current status of evidence for against postnatal oogenesis in mammals : a case of ovarian optimism versus pessimism? *Biol of Reprod* 80 : 2-12, 2009
- 4) Barvieri RL : *Reproductive endocrinology* : chap 21 : 517-546, 2009
- 5) Pellestor F, Andreo B, Arnal F, et al : Maternal aging and chromosomal abnormalities : new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes : *Hum Genet* 112 : 195-203, 2003
- 6) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24 : 2917-2931, 2006
- 7) Lutchman Singh L, Davies M, Chatterjee R, et al : Fertility in female cancer survivors : pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Human Reprod Update* 11 : 69-89, 2005
- 8) M. Dolmans, C. Marinescu, J. Donnez, et al : Reimplantation of Cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 116 : 2908-2912, 2010
- 9) Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P : Survival of mouse embryos frozen to -196 and -269°C. *Science* 178 : 411-418, 1972
- 10) Rall WF, Fahy GM : Ice-Free cryopreservation of mouse embryos by vitrification. *Nature* 313 : 573-575, 1985
- 11) Kuwayama M : In straw dilution of bovine IVF-blastocysts cryopreserved by vitrification. *Theriogenology* 41 : 231, 1994
- 12) Kuwayama M, Kato O : All round vitrification of human oocytes and embryos. *J Assist Reprod Genet* 17 : 477, 2000
- 13) Kuwayama M, Vajta G, Ieda S, et al : Vitrification of human embryos using the CryoTop™ method, reproductive. *Bio Medicine Online* 11 : 608-614, 2005a
- 14) Kuwayama M : Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos, The Cryo Top method. *Theriogenology* 67 : 73-80, 2007
- 15) 香川則子, 桑山正成 : 卵子凍結保存と卵子バンク, 卵子学. 京都大学出版社, 941-946, 2011
- 16) Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al : The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *American Journal of Clinical Oncology* 30 : 126-132, 2007
- 17) Rienzi L, Cobo A, Ubaldi FM, et al : Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification : an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod* 6 : 1606-1612, 2012
- 18) 向田哲規, 岡 親弘, 高橋克彦 : 卵子・胚凍結の理論と実際, 卵子学. 京都大学出版社, 948-960, 2011
- 19) Grifo JA, Noyes N : Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes : potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 93 : 391-396, 2010
- 20) Kim TJ, Laufer LR, Hong SW : Vitrification of oocytes produces high pregnancy rates when carried out in fertile women. *Fertil Steril* 93 : 467-474, 2010
- 21) Mature Oocyte Cryopreservation a guideline : *Fertil Steril* 99 : 37-43, 2013
- 22) Borini A, Levi Setti PE, Scaravelli G, et al : Multicenter observational study on slow-cooling oocyte cryopreservation : clinical outcome. *Fertil Steril* 94 : 1662-1668, 2010
- 23) 未受精卵および卵巣組織の凍結保存ガイドライン, 日本生殖医学会 : <https://ec.ssslcenter.jp/jsrm/opinion/input.php>
- 24) M von Wolff, M. Montag, B Laurenz, et al : Fertility preservation in women- a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 284 : 427-435, 2011

特集 がん治療と生殖医療

標題：『がん患者に対する生殖医療の現状と課題』

著者：高江 正道¹、鈴木 直²

所属：1, 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 助教

2, 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 教授

はじめに

近年、検診の普及による悪性腫瘍の早期診断および集学的治療法の発達により、その生存率は飛躍的に改善している。さらに若年患者の増加も相まって、がんを克服した Cancer Survivor が増加していることから[1]、それら生存患者の権利(Survivor ship)や QOL(Quality of life)に対して大きな関心が寄せられている[2]。なかでも、小児や若年者を含めた生殖年齢の患者に対する化学療法や放射線療法によって誘発される妊孕能(妊娠できる能力)の喪失は大きな問題となっている[3]。さらに本邦を含む先進国における晩婚化の影響により、乳がん患者などに行われる5年以上の長期にわたるホルモン療法によって、生殖年齢を過ぎてしまうという問題も起こっている。

このような背景から、米国では2006年 Woodruffらによって、腫瘍学(Oncology)と生殖医学(Fertility)を合わせた”Oncofertility”(がん・生殖医療)という概念が提唱された。Woodruffらは、これまで独立した概念であった両者を結びつけ、これまで顧みられることが少なかった妊孕能の問題に対して目を向けさせた。また同年、ASCO(American Society of Clinical Oncology; 米国臨床腫瘍学会)は、ASRM(American Society for Reproductive Medicine; 米国生殖医学会)と共同して、化学療法や放射線療法などの治療によって妊孕能を喪失する可能性のある患者を対象にした妊孕能温存療法に関する初のガイドラインを示し、さらに2013年には新たなガイドラインが示され、今や”Oncofertility”は生殖医療の新しい一分野として認識されつつある。

本邦においては、悪性腫瘍患者のための妊孕能温存および治療後の患者に安全な生殖医療を提供することを目的に、2012年11月『日本がん・生殖医療研究会(Japan Society for Fertility Preservation: JSFP)』が設立され、すべての国民がそれぞれの地域でがん・生殖医療を享受できるよう、地域ネットワークの構築に力を注いでいる。本稿では、がん・生殖医療における基本的知識および本邦における現状と問題点について概説する。

1. がん治療が妊孕能に与える影響

現行の考え方では、卵子は精子と異なり出生後にその数は新たに増えず、母体内の胎生 6 ヶ月の時期に卵巣内に約 700 万個の原始卵胞を保有し、出生時には 40 万個へと減少し、初経時には 20 万個へと減少するとされている。そのなかから 500-1000 個の原始卵胞が発育を開始し、約 6 ヶ月かけて最終的に 1 個の卵が排卵する[4-6]。その結果、加齢とともに卵の数は徐々に減少し、閉経時には残存卵数は 1000 個を下回るとされている。さらに卵の老化も徐々に進み、受精能も低下することから、臨床的には妊孕能は約 30 歳を境に低下するとされている[7, 8]。卵巣の機能を予測する方法としては、古典的には血液中の卵胞刺激ホルモン(FSH)値の測定が有用と考えられており、正常な卵巣機能では FSH 値は卵胞期初期に 12mIU/ml 以下とされている[9]。近年では、血液中の抗ミュラー管ホルモン(AMH : Anti Mullerian Hormone)値によって卵巣機能を評価する方法が導入され、生殖医療の現場において頻用されている。AMH についての基礎的な説明は他稿に譲るが、閉経の約 5 年前には既に AMH 値が測定感度以下なるとの報告もあり、AMH 値の測定によって閉経時期をある程度予測することが可能となる[10]。したがって、悪性腫瘍の治療開始前や寛解後に FSH や AMH 値を測定することは、若年がん患者の卵巣機能を評価する上で重要な指標になりうると考えられる。男女を問わず性腺組織は化学療法および放射線療法に対して非常に影響を受けやすく[3]、その障害が永続的となり得る。特に女性の場合、化学療法の結果生じた稀発月経、無月経や無排卵症などの卵巣機能不全は化学療法誘発性無月経と称されており、その発症頻度は 20-100%と報告されている[11]。化学療法誘発性無月経は、治療開始から 1 年以内に発症した 3 ヶ月以上の無月経と定義され、その発症頻度は①年齢、②抗がん剤の種類、③抗がん剤の投与量が関係する[12]。特にシクロホスファミドに代表されるアルキル化剤に属する抗がん剤が卵子および顆粒膜細胞に与えるダメージが最も大きく、投与量依存性に誘発される卵巣機能不全の結果、難治性不妊症になるリスクが高い[13]。その結果として、がん治療後患者はコントロール群に比べて 30-50%程度出産に至る割合が低いと報告されている[14]。また、放射線照射に関しては成人で 4-6Gy、小児では 10-20Gy で卵巣機能が低下するとされ、10 歳で 18.5Gy、20 歳で 16.5Gy、30 歳で 14.3Gy 以上の照射で 97.5%に不可逆性の卵巣機能不全が起こるといわれている[15]。男性においても同様にアルキル化剤および放射線療法の影響は強く、さらに悪性腫瘍そのものの存在によっても精子所見が悪化する[16-18]。特に化学療法によって精子の DNA 損傷が生ずることから、ASCO の新ガイドラインにおいても化学療法前の妊孕性温存が強く勧められている[19]。表 1 および 2 に、がん治療における女性および男性の性腺不全のリスク分類を示す。

(ASCO: Guide lines data supplement:

http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/fp_data_supplements_012914.pdf)

表 1. 化学療法および放射線療法の性腺毒性に対するリスク（女性） 2014年1月修正版

	治療プロトコール	患者および投与量などの因子	使用対象疾患
High Risk (>70%)	アルキル化剤(ブスルファン, カルムスチン, シクロホスファミド, イホスファミド, ロムスチン, メルファラン, プロカルバジン) + 全身放射線照射		白血病への造血幹細胞移植の前処置, リンパ腫, 骨髄腫, ユーイング肉腫, 神経芽細胞腫, 絨毛がん
	アルキル化剤 + 骨盤放射線照射		肉腫, 卵巣に対して
	シクロホスファミド総量	5g/m ² (> 40歳), 7.5g/m ² (< 20歳)	様々な悪性腫瘍, 乳がん, 非ホジキンリンパ腫, 造血幹細胞移植の前処置
	プロカルバジンを含むレジメン	MOPP: > 3サイクル, BEACOPP: > 6サイクル	ホジキンリンパ腫
	テモゾラミド or BCNUを含むレジメン + 全脳放射線照射		脳腫瘍
	全腹部あるいは骨盤放射線照射	> 6 Gy (成人女性), > 10 Gy (初経発来後), > 15 Gy (初経発来前)	ウィルムス腫瘍, 神経芽細胞腫, 肉腫, ホジキンリンパ腫, 卵巣に対して
	全身放射線照射		造血幹細胞移植
	全脳放射線照射	> 40 Gy	脳腫瘍
Intermediate Risk (30-70%)	シクロホスファミド総量	5g/m ² (30-40歳)	様々な悪性腫瘍, 乳がんなど
	乳がんに対するAC療法	×4コース + パクリタキセル/ドセタキセル (< 40歳)	乳がん
	モノクローナル抗体(ベバシズマブ)		大腸がん, 非小細胞肺癌, 頭頸部がん, 乳がん
	FOLFOX4 (フルオロウラシル・フォリン酸・オキサリプラチン)		大腸がん
	シスプラチンを含むレジメン		子宮頸がん
	腹部あるいは骨盤放射線照射	10-15 Gy (初経発来前), 5-10 Gy (初経発来後)	ウィルムス腫瘍, 神経芽細胞腫, 脊髄腫瘍, 脳腫瘍, ALLあるいは非ホジキンリンパ腫再発
Lower Risk (<30%)	アルキル化剤以外の薬剤を含むレジメン (ABVD, CHOP, COP, 白血病に対する多剤療法)		ホジキンリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 白血病
	シクロホスファミドを含む乳がんに対するレジメン (CMF, CEF, CAF)	< 30歳	乳がん
	アントラサイクリン系 + シタラビン		AML
Very low No Risk	ビンクリスチンを用いた多剤療法		白血病, リンパ腫, 乳がん, 肺がん
	放射性ヨウ素		甲状腺がん
Unknown	モノクローナル抗体(セツキシマブ, トラスツズマブ)		大腸がん, 非小細胞肺癌, 頭頸部がん, 乳がん
	チロシンキナーゼ阻害剤 (エルロチニブ, イマチニブ)		非小細胞肺癌, 膵臓がん, CML, GIST

表 2. 化学療法および放射線療法の性腺毒性に対するリスク (男性) 2014年1月修正版

	治療プロトコール	患者および投与量などの因子	使用対象疾患
High Risk (治療後、一般的に無精子症が遷延、持続する)	アルキル化剤※1+全身放射線照射		白血病への造血幹細胞移植の前処置, リンパ腫, 骨髄腫, ユーイング肉腫, 神経芽細胞腫
	アルキル化剤※1+骨盤(精巣)放射線照射		肉腫, 精巣に対して
	シクロホスファミド総量	>7.5g/m ²	様々な悪性腫瘍, 造血幹細胞移植の前処置
	プロカルバジンを含むレジメン	MOPP:>3サイクル, BEACOPP:>6サイクル	ホジキンリンパ腫
	テモゾラミド or BCNUを含むレジメン+全脳放射線照射		脳腫瘍
	全腹部あるいは骨盤放射線照射	>2.5Gy(成人男性) >6Gy(小児)	ウィルムス腫瘍 ALL, 肉腫, 胚細胞腫瘍, 非ホジキンリンパ腫, 精巣に対して
	全身放射線照射 全脳放射線照射	>40Gy	造血幹細胞移植 脳腫瘍
Intermediate Risk (治療後、無精子症が遷延することがある)	シスプラチンを含むレジメン BEP シスプラチン総量 カルボプラチン総量	2-4サイクル >400mg/m ² >2g/m ²	精巣腫瘍
	散乱による精巣への放射線照射	1-6Gy	ウィルムス腫瘍, 神経芽細胞腫
Lower Risk (一時的な造精能低下)	アルキル化剤以外の薬剤を含むレジメン	ABVD, CHOP, COP, 白血病に対する多剤療法	ホジキン病, 非ホジキンリンパ腫, 白血病
	精巣に対する放射線照射	<0.2-0.7Gy	精巣腫瘍
	アントラサイクリン系+シタラビン		AML
Very Low / No Risk (影響なし)	ピンクリスチンを用いた多剤療法		白血病, リンパ腫, 肺がん
	放射性ヨウ素		甲状腺がん
	散乱による精巣への放射線照射	<0.2Gy	様々な悪性腫瘍
Unknown	モノクローナル抗体(ベバシツマブ, セツキシマブ)		大腸がん, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん
	チロシンキナーゼ阻害剤(エルロニチブ, イマニチブ)		非小細胞肺がん, 膵臓がん, CML, GIST

※1) アルキル化剤: プスルファン、カルムスチン、シクロホスファミド、イホスファミド、ロムスチン、メルファラン、プロカルバジン

2. がん患者における生殖医療と医学的問題点

がん患者における生殖医療は、主に体外受精を含めた不妊治療と妊孕性温存療法に分けられる。体外受精は妊孕性温存療法である胚凍結および卵子凍結とほぼ同義であることから共通の問題点を抱えていることから、本稿では妊孕性温存療法を中心に概説する。

男性における妊孕性温存療法としては、精子凍結保存のみが確立された治療であるとされてお

り[19]、患者が既は無精子症である場合や採取困難な場合には MD-TESE（顕微鏡下精巣内精子回収法）の適応があり、いわゆる”Onco-TESE”として施行されている[20]。また、精巣組織凍結に関しては未だ試験的な段階であるとされている[19]。

女性における妊孕性温存療法として以下に記す選択肢が挙げられる。それらの選択は主に、『原疾患の治療が開始されるまでに残された時間』、『がん細胞のエストロゲン受容体の有無』、『患者年齢』、『婚姻状況』等の様々な因子によって決定される。図 1 に、ドイツにおけるがん・生殖医療の中心団体である Ferti PROTEKT が提唱する、40 歳未満の患者に対するがん・生殖医療の選択に関する図を示し[21]、以下にそれらの治療法について述べる。

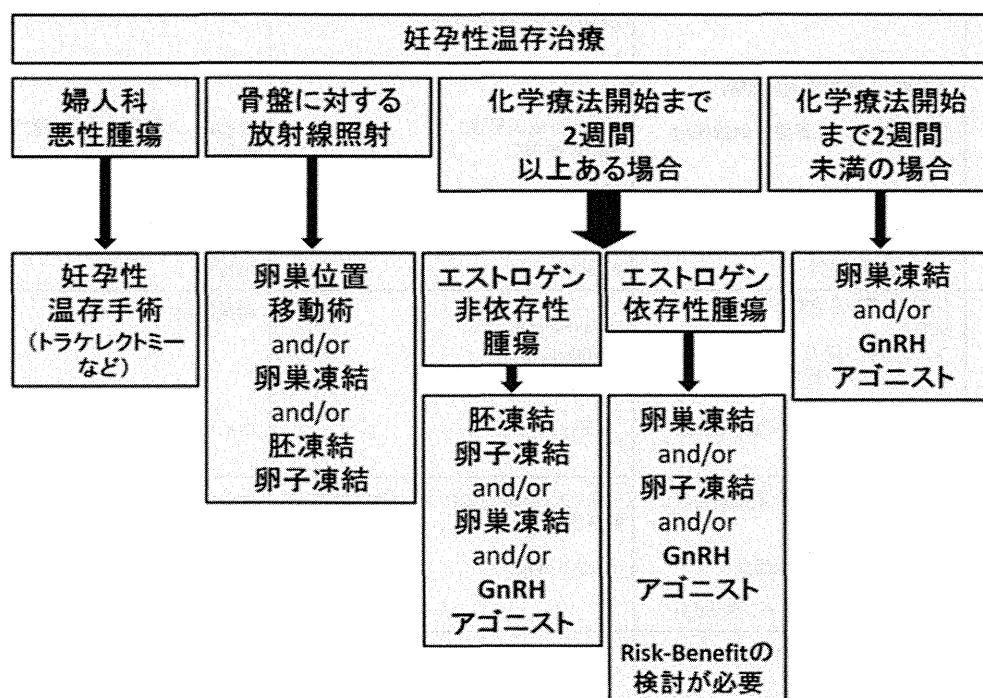


図1, 成人における悪性腫瘍の種類および治療法から考慮される治療法の選択法.

1) 胚（受精卵）凍結保存

胚凍結は、2012 年までは確立された唯一の治療法であり、最も一般的な妊孕性温存療法である[22]。がん患者においてもその成績は一般の不妊治療患者と同等で、採卵時の患者の年齢に依存するといわれている[14]。ただし、通常採卵を行うためには月経周期に依存して 2 週間から 6 週間という期間を要するため、原疾患の治療開始まで時間的猶予のない患者に対して有効に行うことができない可能性がある[23]。近年では“Random start”という月経周期に依存しない卵巣刺激方法が報告され、一定の成果をあげてはいるものの、未だ一般的ではない[24]。また採卵の際に行う卵巣刺激によって一過性とはいえ血中エストロゲン濃度が上昇するため、エストロゲン受容体陽性の乳がんを増悪させる可能性がある。諸外国において積極的に使用されているアロマターゼ阻害薬を併用した卵巣刺激方法でも、血中エストロゲンのピークは自然の月経周期より

も若干高値である事が報告されている[25]。諸家の報告では、本法による明らかな乳がんの再発リスクの上昇は認めなかったとされはいるものの[26]、アロマターゼ阻害薬そのものの安全性とともに今後更なる検証が必要であり、安全かつ効果的な卵巣刺激方法の開発が急務であると考えられる。なお、化学療法を1-2コース施行後の胚凍結保存に関しては得られる卵子数の少なさや薬剤による先天異常発生のリスクという観点から推奨されておらず[27]、さらに本邦では配偶者のいない患者では胚凍結の適応はない。また最近の報告では、卵巣がんの患者において手術の際に摘出した卵巣組織より未成熟卵を採取し、体外培養ののちに受精卵を胚移植して生児出産に至った例も報告されており、高次医療機関におけるがん・生殖医療の可能性が示されたといえる[28]。

2) 卵子凍結保存

配偶者のいない患者や法律および宗教的・倫理的な理由から胚凍結を望まない患者に対する妊孕性温存方法の一つとして、卵子凍結保存が挙げられる。卵子は凍結保護剤の浸透性が胚に比べて低く、これまで試験段階の技術とされていたが、近年の治療成績の向上によって既に1,000例以上の出生例の報告があり[29]、新ガイドラインからは“確立された治療”とされている[19]。しかし、がん・生殖医療として行われた卵子凍結による出生例の報告は未だ2例しかなく、今後のさらなる報告が期待される[22]。近年の多施設による前方視的研究では、3,000個以上の凍結卵子において85%の卵子生存率、15.1%の生産率であったと報告されているが、胚凍結と同様に、患者が妊娠できる可能性は採取できる卵子数（8個以上の成熟卵）や年齢（38歳未満など）に大きく依存する[30]。

3) 卵巣組織凍結保存

卵巣組織凍結は、2013年の新ガイドラインにおいても未だ“試験的な治療”であり、現時点では採卵行為ができない“小児のみに適応”とされている[19]。また、化学療法や放射線療法を遅らせることができない患者においても適応があるとされている[22]。卵巣組織凍結の歴史はまだ浅く、2004年に最初の出産例が報告された後[31]、現在までに当院での出生例も含めて約30例の報告しかないが、移植60症例に関する検討では卵巣移植を受けた93%の患者で卵巣機能が回復したと報告されている[32, 33]。そのような流れから、近年では「卵巣組織凍結は、早期閉経をきたしうる卵巣毒性を有する治療を受ける全ての若年女性がん患者に選択肢として提供すべき医療行為である」とされている[34]。2014年5月現在、本邦においても9施設で卵巣組織凍結が施行可能となっているが、卵巣組織凍結のメリットとして胚や卵子凍結に比べて保存できる卵子の数が圧倒的に多く、妊孕性温存療法として非常に有利となる可能性があることが挙げられる。また月経周期に左右されず、短期間で保存が完了することも非常に大きなメリットである。一方、デメリットとしては凍結した卵巣組織に微小残存癌病巣（MRD: Minimal Residual Disease）が混入する危険性が挙げられる。Kyonoらは日本人における乳がん患者の病理解剖の結果、24.2%に卵巣転移を認めたと報告していることから[35]、乳がん患者における卵巣組織凍

結をおこなう際には悪性腫瘍混入の可能性について留意すべきである。初期の乳癌患者 51 症例の報告では卵巣組織に転移は認められなかったという結果もあり [36]、初期の乳癌がん患者における卵巣組織凍結の安全性は高い可能性がある。ただし、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群の観点から、遺伝性乳癌 (BRCA1・BRCA2 遺伝子変異) 患者に対する卵巣組織凍結保存は更に慎重に行われるべきである。さらに白血病では MRD 混入のリスクが高いため、卵巣組織凍結保存および移植は推奨されていない [37]。現時点では 100% の確率で MRD を検出する方法はないが [37]、MRD の検出や卵胞の完全体外培養など研究の進歩によっては、卵巣組織凍結保存は極めて有用なツールになり得る。

4) GnRH アゴニスト

ラットやサルを用いて GnRH アゴニストがシクロホスファミドによる卵巣毒性に予防効果があると Ataya らが報告して以来、GnRH アゴニストによる卵巣保護が臨床の現場で用いられてきた。しかし、近年ではその効果を否定する報告も多く、現段階では GnRH アゴニストに関しては一定の見解が得られておらず [38]、新ガイドラインでもその使用については推奨されていない [19]。しかし 2014 年 6 月に開催された ASCO annual meeting では、乳がん患者に対するランダム化第Ⅲ相試験 (POEMS study) の結果、GnRH アゴニストの使用によって化学療法による早発卵巣不全の減少と妊娠率の向上に有用であったとの報告がなされており、今後の動向が注目されている。

5) トラケレクトミー

子宮頸癌に対する妊孕性温存療法として、トラケレクトミー (Tracherectomy: 広汎性子宮頸部摘出術) が挙げられる。トラケレクトミーとは広汎子宮全摘出術を行う代わりに子宮頸部を広汎に摘出し、膣と子宮体部を接続する術式であるが、大部分の症例で自然妊娠が可能であり [39]、900 症例以上の手術症例の検討では 41-79% の妊娠率であった [40]。一方で 200 症例に関する報告では、66% の症例で産児を得られたものの、全例が帝王切開分娩で約 3 割の症例が早産であり、その約半数が 32 週未満の早産であった [41]。また、妊娠中期の流産率が 8-10%、早産率 20-30% との報告もある [40]。さらに安全性に関する 550 症例での検討では、トラケレクトミー後の子宮頸癌再発率は 5% であり、死亡率は 2-3% であったことから、一定の条件下で行われた場合には (Ib1 期まで、または腫瘍径が 2cm 未満など) 広汎子宮全摘術に劣らない治療法であるといえる [42]。本邦では、20 歳および 30 歳代の女性で最も罹患率の高い悪性腫瘍は子宮頸癌であることから、トラケレクトミーは認容性温存療法として重要な手術であると考えられる。さらには子宮頸癌の予防そのものが最重要であり、検診および HPV ワクチンの普及が課題である。本邦では、HPV ワクチンが 2013 年 4 月より定期接種として組み入れられた直後に、複合性局所疼痛症候群 (CRPS: Complex Regional Pain Syndrome) や失神などの副作用の報告によって積極的な推奨を中止することになった経緯がある。しかしながら、性的活動開始前の女子に HPV ワクチンが普及することによって約 60-70% の子宮頸癌が予防できると推測されていることから

[43, 44]、接種に関する今後の厚生労働省の速やかな判断が望まれている状況である。

6) 卵巣位置移動術および性腺遮蔽

骨盤腔に対する放射線療法のみを行う場合では、卵巣位置移動術が有効であり、照射野外への卵巣の移動によって卵巣の被爆量を顕著に減らすことができる。例えば 40 歳以下の患者でこの治療を行ったところ、90%の症例で整調な月経と排卵を認めたという報告があり、少ない確率(約 1%)で発症する卵巣への悪性腫瘍転移の問題をクリアできれば、非常に有効な治療法である[21, 45, 46]。また、精巣もしくは卵巣を遮蔽して放射線療法を行う方法も報告されており、完全ではないものの性腺への被爆量を顕著に低下させることが示されている[48]。しかし性腺へのがん転移の問題からその適応は限定的であり[37]、特に白血病などでは妊娠予後増悪および再発リスクの増加の点からも、患者の長期的なフォローが必要とされている[49]。

3. がん・生殖医療を取り巻く諸問題

1) 妊孕能に関する認識の問題

がん・生殖医療の問題点として、『妊孕能に関する認識の問題』が挙げられる。がん・生殖医療の先進国である米国では、前述の ASCO[50]、ASRM[51]、American Academy of Pediatrics (米国小児科学会) [52]が『全ての生殖可能年齢のがん患者に対して、原疾患の治療を行う前に妊孕性についての問題を話し、生殖医療の専門家に紹介すること』を推奨している。しかしながら Schoverらは、90%以上のがん治療医が妊孕性温存について賛成しているにもかかわらず、約 50%の症例でしか妊孕性についての説明がなされなかったと報告しており[53]、妊孕性の低下について患者自身も気づいていない場合があるとしている[54]。その原因として、悪性腫瘍の治療を担当する医師の認識不足や医師の中での優先順位、家族や両親による情報の制限、原疾患の担当医が小児や思春期の患者に対して両親や家族が同伴のもとで妊孕性について話すことに困難を感じるなど、などの理由が推測されている[47]。本邦での状況はさらに深刻であることが予測され、医師および医療者のだけでなく、患者も含めた社会に対する啓発が急務であると考えられる。社会に対する啓発の一例として、米国の Oncofertility Consortium では、4つの大学が協力し Oncofertility National Science Education (ONSEN) というプログラムを実施している[55]。この試みは Oncofertility および科学に関する教育も兼ねて、これまで 250 の高校で行われている教育プログラムであり、教育の過程で妊孕能の問題に触れる機会を設けている。JSFP では、2014 年より患者とその家族も参加できる公開シンポジウムを開催し、社会全体に向けた啓発活動を開始している。

2) 地域におけるがん・生殖医療ネットワークの構築

2013 年より JSFP は米国の Oncofertility Consortium より、Oncofertility Consortium JAPAN として関連団体に位置付けられている。JSFP が目指すところの Oncofertility とは、悪

性疾患に罹患した患者が遅滞なくがん・生殖医療を行うことのできる生殖治療医に紹介できるネットワークを形成することである。岐阜県では、地域ネットワークのモデルケースとして『岐阜県がん・生殖医療ネットワーク (GPOFs)』が2013年に設立され、地域におけるがん治療施設と生殖医療施設の強い連携が成り立っている。JSFPは地域のネットワーク作りの支援を行ってゆくことで、将来的には日本全国の都道府県において、悪性腫瘍に罹患した若年患者が遅滞なくエビデンスレベルの高いがん・生殖医療を受けることができる社会づくりを目指している。ここで地域モデル(the Colorado Oncofertility Program model)の一例を紹介する。米国のコロラド大学では、地域のがん治療施設から依頼があった場合、がんの治療を遅延させることがないように24-48時間以内に専門の生殖医療医を受診できるようにスケジュール調整がなされる。そのうえで、受診までにインターネットを利用した質問票やメールのやり取りを行う。さらには受診の待ち時間を無駄にしないよう、院内でタブレットを使用することによって臨床試験の登録などを行い、限られた時間を最大限活用できるよう努力がなされている[56]。

3) がん・生殖医療にかかわる費用の問題

若年がん患者が妊孕能温存療法を選択するうえで、最も大きな問題点の一つとして費用の問題が挙げられる[37]。カナダにおける精子凍結保存に関する調査では、多少のばらつきはあるもののだいたいの施設で料金は同程度であり[57]、男性の場合には比較的安価に認容性温存療法がうけることができる。一方で女性の妊孕能温存療法は高価であり、妊孕能温存療法を受けるうえで最も影響を与える因子であったという報告もある[58]。本邦における乳がん患者に関する統計でも、第一位ではないものの、やはり費用の問題も影響を与えていることが報告されている[59]。このように、特に若年患者のなかには、がん・生殖医療を受けたくても受けることのできない患者が存在する。しかしカナダのケベック州では、がん・生殖医療に関わる費用が全額公的な補助の対象になっており、患者にとって大きな福音となっており[60]、英国でもそのような動きが本格化しつつある[61]。海外での体制を本邦の保険診療に直接あてはめるのは困難であるが、今後、不妊治療の公的負担や保険診療について議論する際には検討すべき議題のひとつと考えられ、筆者としては費用が原因で妊孕能温存療法を受けることができない患者が一人でも減ることを願ってやまない。

おわりに

がん・生殖医療は世界的にも成熟期を迎え、様々な問題点がみえてきた段階である。その問題点は医学的なソフト面だけではなく、費用やネットワークなどハード面でのものも多く、社会全体での取り組みが必要であると考えられる。

文 献

1. Kovacs, P., S. Matyas, and L. Ungar, *Preservation of fertility in reproductive-age women with the diagnosis of cancer*. Eur J Gynaecol Oncol, 2008. 29(5): p. 425-34.

2. Reh, A.E., et al., *Treatment outcomes and quality-of-life assessment in a university-based fertility preservation program: results of a registry of female cancer patients at 2 years*. J Assist Reprod Genet, 2011. **28**(7): p. 635-41.
3. Meirow, D., et al., *Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool*. Hum Reprod, 1999. **14**(7): p. 1903-7.
4. Markstrom, E., et al., *Survival factors regulating ovarian apoptosis -- dependence on follicle differentiation*. Reproduction, 2002. **123**(1): p. 23-30.
5. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, *A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women*. Hum Reprod, 1996. **11**(7): p. 1484-6.
6. Tilly, J.L., Y. Niikura, and B.R. Rueda, *The current status of evidence for and against postnatal oogenesis in mammals: a case of ovarian optimism versus pessimism?* Biol Reprod, 2009. **80**(1): p. 2-12.
7. te Velde, E.R. and P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(2): p. 141-54.
8. Alviggi, C., et al., *Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 101.
9. Surrey, E.S. and W.B. Schoolcraft, *Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques*. Fertil Steril, 2000. **73**(4): p. 667-76.
10. Sowers, M.R., et al., *Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(9): p. 3478-83.
11. Bines, J., D.M. Oleske, and M.A. Cobleigh, *Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1718-29.
12. Wallace, W.H., R.A. Anderson, and D.S. Irvine, *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* Lancet Oncol, 2005. **6**(4): p. 209-18.
13. Rodriguez-Wallberg, K.A. and K. Oktay, *Options on fertility preservation in female cancer patients*. Cancer Treat Rev, 2012. **38**(5): p. 354-61.
14. Chung, K., et al., *Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients*. Fertil Steril, 2013. **99**(6): p. 1534-42.
15. Ginsberg, J.P., *New advances in fertility preservation for pediatric cancer patients*. Curr Opin Pediatr, 2011. **23**(1): p. 9-13.
16. Keene, D.J., et al., *Sperm banking in the United Kingdom is feasible in patients 13 years old or older with cancer*. J Urol, 2012. **188**(2): p. 594-7.
17. Rives, N., et al., *The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network*. J Androl, 2012. **33**(6): p.

- 1394-401.
18. Johnson, M.D., et al., *Sperm banking for fertility preservation: a 20-year experience*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **170**(1): p. 177-82.
 19. Loren, A.W., et al., *Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2500-10.
 20. Berookhim, B.M. and J.P. Mulhall, *Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment*. Fertil Steril, 2014. **101**(3): p. 805-11.
 21. von Wolff, M. and D. Dian, *Fertility preservation in women with malignant tumors and gonadotoxic treatments*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(12): p. 220-6.
 22. Donnez, J. and M.M. Dolmans, *Fertility preservation in women*. Nat Rev Endocrinol, 2013. **9**(12): p. 735-49.
 23. Cakmak, H. and M.P. Rosen, *Ovarian stimulation in cancer patients*. Fertil Steril, 2013. **99**(6): p. 1476-84.
 24. von Wolff, M., et al., *Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase*. Fertil Steril, 2009. **92**(4): p. 1360-5.
 25. Oktay, K., et al., *Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation*. J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4347-53.
 26. Azim, A.A., M. Costantini-Ferrando, and K. Oktay, *Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study*. J Clin Oncol, 2008. **26**(16): p. 2630-5.
 27. Dolmans, M.M., et al., *Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy*. Fertil Steril, 2005. **83**(4): p. 897-901.
 28. Prasath, E.B., et al., *First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient*. Hum Reprod, 2014. **29**(2): p. 276-8.
 29. Rodriguez-Wallberg, K.A. and K. Oktay, *Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. **26**(3): p. 391-405.
 30. Rienzi, L., et al., *Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study*. Hum Reprod, 2012. **27**(6): p. 1606-12.
 31. Donnez, J., et al., *Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue*. Lancet, 2004. **364**(9443): p. 1405-10.
 32. Kawamura, K., et al., *Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(43): p. 17474-9.

33. Donnez, J., et al., *Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation*. Fertil Steril, 2013. **99**(6): p. 1503-13.
34. Schlatt, S., J. Ehmcke, and K. Jahnukainen, *Testicular stem cells for fertility preservation: preclinical studies on male germ cell transplantation and testicular grafting*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(2): p. 274-80.
35. Kyono, K., et al., *Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan*. Fertil Steril, 2010. **93**(7): p. 2429-30.
36. Rosendahl, M., et al., *Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer*. Fertil Steril, 2011. **95**(6): p. 2158-61.
37. Joshi, S., et al., *Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(4): p. 477-84.
38. Turner, N.H., et al., *Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2224-35.
39. Plante, M., et al., *The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 290-7.
40. Ottosen, C., *Trachelectomy for cancer of the cervix: dargent's operation. Vaginal hysterectomy for early cancer of the cervix stage IA1 and CIN III*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(2): p. 217-25.
41. Jolley, J.A., L. Battista, and D.A. Wing, *Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature*. Am J Perinatol, 2007. **24**(9): p. 531-9.
42. Marchiole, P., et al., *Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(1): p. 132-41.
43. Miura, S., et al., *Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia?* Int J Cancer, 2006. **119**(11): p. 2713-5.
44. Onuki, M., et al., *Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer*. Cancer Sci, 2009. **100**(7): p. 1312-6.
45. Bisharah, M. and T. Tulandi, *Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(2): p. 367-70.
46. Al-Badawi, I.A., et al., *Laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation: a Saudi tertiary center experience*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(6): p. 1082-6.

47. Chambers, S.K., et al., *Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients*. Gynecol Oncol, 1990. **39**(2): p. 155-9.
48. Ishiguro, H., et al., *Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence*. Bone Marrow Transplant, 2007. **39**(8): p. 483-90.
49. Nakagawa, K., et al., *Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(6): p. 583-7.
50. Lee, S.J., et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2917-31.
51. *Fertility preservation and reproduction in cancer patients*. Fertil Steril, 2005. **83**(6): p. 1622-8.
52. Fallat, M.E. and J. Hutter, *Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer*. Pediatrics, 2008. **121**(5): p. e1461-9.
53. Schover, L.R., et al., *Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment*. J Clin Oncol, 2002. **20**(7): p. 1890-7.
54. Zebrack, B.J., et al., *Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer*. Psychooncology, 2004. **13**(10): p. 689-99.
55. Waimey, K.E., et al., *Future Directions in Oncofertility and Fertility Preservation: A Report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2013. **2**(1): p. 25-30.
56. Blough, K., C. Mansfield, and L.A. Kondapalli, *Seamless integration of clinical care and research in an innovative fertility preservation program: the Colorado Oncofertility Program model*. J Cancer Surviv, 2014.
57. Yee, S., et al., *A national study of the provision of oncology sperm banking services among Canadian fertility clinics*. Eur J Cancer Care (Engl), 2013. **22**(4): p. 440-9.
58. Kim, J., et al., *Fertility preservation consultation for women with cancer: are we helping patients make high-quality decisions?* Reprod Biomed Online, 2013. **27**(1): p. 96-103.
59. Shimizu, C., et al., *Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients*. Int J Clin Oncol, 2014.
60. Ronn, R. and H.E. Holzer, *Oncofertility in Canada: an overview of Canadian practice and suggested action plan*. Curr Oncol, 2013. **20**(5): p. e465-74.
61. Corney, R.H. and A.J. Swinglehurst, *Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals*. Psychooncology, 2014. **23**(1): p. 20-6.

特集

がん・生殖医療の現状と展望

1. わが国における がん・生殖医療の現状と展望

よし おかのびと すず き なお
吉岡伸人 鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

要 旨

1997年以降にベルギーにおいてホジキン病患者に対して卵巣組織凍結・移植が施行され、2004年に初めて生児獲得の報告がなされて以来、がん治療や自己免疫疾患治療に携わる医療従事者に対して広く「がん・生殖医療」の新しいプロセスを芽生えさせることとなった。産婦人科領域においては、古くから行われてきたこの妊孕性温存の診療(がん・生殖医療)は、米国における2006年の米国臨床腫瘍学会による指針策定や、2007年のOncofertility コンソーシアムの設立により、新たな展開へと進んでいる。

KeyWords がん・生殖医療, 卵巣組織凍結

はじめに

1980年代以降、わが国において悪性新生物は死因の第1位となっており、年間285,000人の女性ががんに罹患しその約2%は40歳未満に発症している¹⁾。近年、がん医療全般における診断法ならびに治療法の着実な進歩によって、がんを克服する患者(がんサバイバー)が増加している。一方で、がん治療後の性腺機能不全、妊孕性消失などの生殖にかかわる諸問題が表面化してきており、がん治療の際に検討すべき事項として注目されている。Woodruffが2006年に提唱した、腫瘍学と生殖医学を組み合わせたがん・生殖医療(oncofertility)という概念は、徐々に世界に広がり医療連携、ネットワーク作りが各国で進められている。

妊孕性低下と妊孕性温存療法

若年がん患者や自己免疫疾患患者は、治療に使用する抗がん剤や放射線照射によって非可逆的な生殖機能障害を受ける可能性がある。Wallaceらは、抗がん剤により卵胞顆粒膜細胞および卵胞周囲の毛細血管の障害、卵巣実質の線維化を引き起こすことや、原始卵胞の発育抑制因子の減少により、原始卵胞のリクルートと枯渇が促進されるとしている²⁾。一方、放射線照射によって発生するフリーラジカルは細胞のDNAを損傷させ、アポトーシスやネクローシスによる細胞死を引き起こす。細胞分裂が盛んな卵巣、特に卵細胞は恒常的細胞再生系の組織であり、極めて高い放射線感受性をもつことが知られている³⁾。このような卵巣予備能の低下、

表1 おもな妊孕性温存療法の比較

	卵子凍結	受精卵凍結	卵巣組織凍結
利点	<ul style="list-style-type: none"> 未婚でも可能 	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠率が比較的高い 	<ul style="list-style-type: none"> 多数の卵子を確保できる 卵巣機能温存が可能 月経周期にかかわらず施行可能 短期間の準備で可能 未婚でも可能(小児でも可)
欠点	<ul style="list-style-type: none"> 猶予期間あたりの獲得可能な配偶子数が少ない 妊娠率が低い 卵巣機能温存は不可能 排卵誘発による女性ホルモンの上昇(ホルモン関連がんにおける欠点) 	<ul style="list-style-type: none"> 猶予期間あたりの獲得可能な配偶子数が少ない 卵巣機能温存は不可能 排卵誘発による女性ホルモンの上昇(ホルモン関連がんにおける欠点) 	<ul style="list-style-type: none"> 手術が必要(実施可能施設の制限あり) がん細胞の再移入の危険性 現状では、妊娠への寄与率は高くはない 卵巣機能維持期間が短い

すなわち妊孕性低下を惹起する可能性のある治療を行う前に、妊娠率を上げるために行う治療が妊孕性温存療法である。女性に対する妊孕性温存療法として、①卵子凍結、②受精卵凍結、③卵巣組織凍結がおもにあげられる。各方法の比較を表1に示す。なお、卵子、受精卵凍結の詳細については他稿を参照していただき、今回は卵巣組織凍結についてまず述べさせていた

く。すべての若年女性がん患者に選択肢として提供されるべき医療行為であると認識されている。最も大きな課題は、①適応疾患、②適応年齢、③凍結方法、④移植方法などの差が施設間で存在すること、またしっかりとした登録システムのもとアウトカムが検討されていないことである。「卵巣にがん細胞が存在しないこと」、「卵巣に転移する可能性のある疾患は適応とならないこと」、「原疾患治療の終了が生殖年齢内であること」そして「原疾患の治療の妨げにならないこと」が適応に関する共通認識となる。一方体外培養技術や異種移植による卵子回収が将来可能となることを想定して、がん疾患別の適応を設けずに、移植を念頭におかない卵巣組織凍結を基準として設ける考え方もある。なお、凍結法による比較を表2に示す。欧米におけるこれまでの出生児はすべて緩慢凍結法によるものである。しかしながら、細胞膜、細胞小器官への物理的障害を引き起こす細胞外氷晶形成は、ガラス化法の方が少ないと考えられており、近年の基礎実験による報告でもガラス化法の優越性を示す報告が多い。凍結保護剤の種類、浸漬時間、凍結装置、切片の作り方なども含め今後さらなる検証が必要である。

新しい妊孕性温存療法 —卵巣組織凍結・移植

卵巣組織凍結は、Donnezらによって1997年にヒトへの応用が開始され、2004年には融解自家移植後の世界初の出産例が報告された⁴⁾。この手法の確立は、妊孕性温存療法にとって大きな進歩をもたらした。他法と比較し、短期間で多くの原始卵胞の確保ができる、月経周期や婚姻状況にかかわらず施行可能である妊孕性温存療法である。2013年にASCO(American Society of Clinical Oncology: 米国臨床腫瘍学会)で提唱された妊孕性温存のアルゴリズム(ASCO2013指針)を図1に示す。

「卵巣組織凍結・自家移植は、いまだ確立されていない技術とされている」と記されているが⁵⁾、欧米では卵巣毒性を有する治療を受ける

卵巣組織凍結・移植後の成績に関する報告としては、Donnez, Andersen, Pellicerらの3グ