

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だが、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. Meirov, 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 のぶ ひと 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	卵巢組織凍結
利点	・未婚でも可能	・妊娠率が比較的高い	・多数の卵子を確保できる ・卵巢機能温存が可能 ・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	・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 ・卵巢機能温存は不可能 ・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)	・猶予期間あたりの獲得可能な配偶子数が少ない ・卵巢機能温存は不可能 ・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)	・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ない ・卵巢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卵巢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、今回は卵巢組織凍結についてまず述べさせていただく。

新しい妊孕性温存療法 —卵巢組織凍結・移植

卵巢組織凍結は、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。

「卵巢組織凍結・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⁾、欧米では卵巢毒性を有する治療を受ける

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。「卵巢にがん細胞が存在しないこと」、「卵巢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巢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。

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

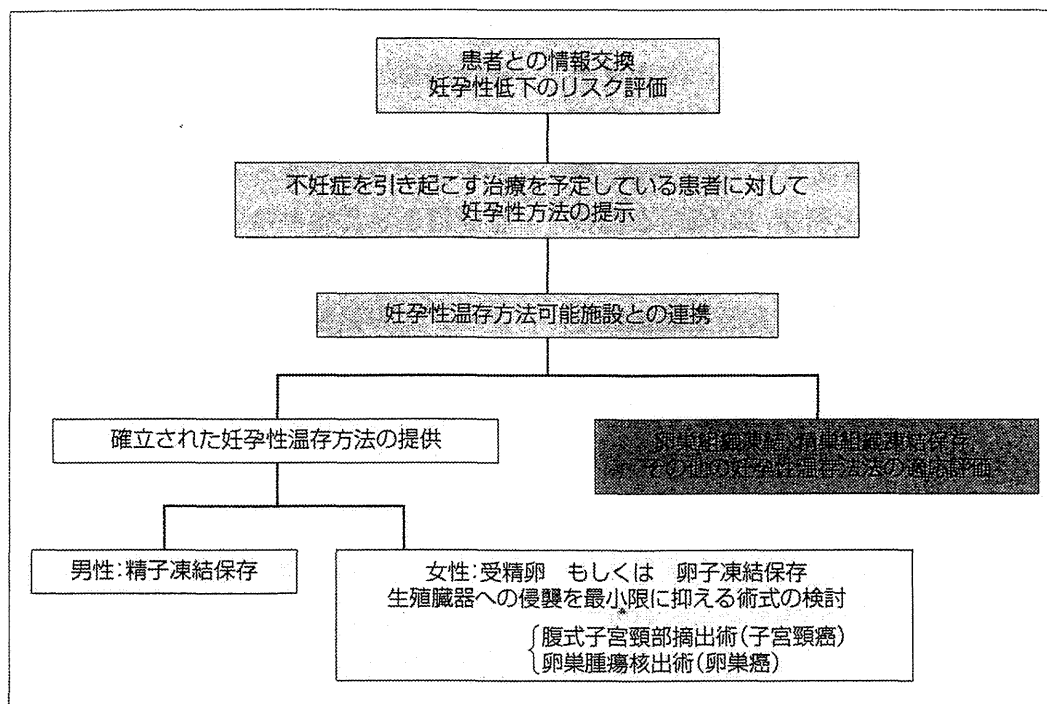


図1 妊孕性温存のアルゴリズム(ASCO 2013)

表2 凍結法の比較

	緩慢凍結法	ガラス化法
特徴	プログラムフリーザーが必要	簡便なキットが開発されている 短時間で施行できる
臨床実績	多数の出産例がある	出産報告は1例のみである

ループで行われた60症例の融解、同所性移植後の成績によると、93%の患者で卵巣機能の回復(卵胞の発育)がみられ、11名で妊娠、12名の生児が誕生している。卵巣機能の回復が確認できなかった原因として、その症例の多くで組織学的検査にて残存卵胞が確認できなかったことや、凍結切片作成時の不適切な手技をあげている⁶⁾。Rosendahlらは、12名に対して卵巣組織移植を行い、4名が妊娠、2名が出産に至ったと報告している⁷⁾。妊孕性温存療法後には、長期間の原疾患に対する治療が行われるため卵巣組織融解・移植後の成績に関する報告は依然少ない。本技術は若年女性がん患者に対する妊孕性温存療法の主翼となりうる方法である。しかし、今後の技術的な発展、統一化とともに、安

全性の確保、ならびにアウトカムの正確な検討が重要になると考えられる。

わが国における動向 —日本がん・生殖医療研究会 (JSFP)の取り組み

わが国における「がん・生殖医療」の普及と教育を志向して、またがん治療医と産婦人科医との密な医療連携システムの構築を目標として、産婦人科医、乳腺科医、泌尿科医、小児科医、血液内科医、看護師そして臨床心理士などを中心に2012年11月にNPO法人日本がん・生殖医療研究会(Japan Society for Fertility Preservation: JSFP)が設立された。2013年4月には東京にて、「がんと生殖を考えるシンポジウ

ム一妊孕性温存の診療を考える」(担当：聖マリアンナ医科大学附属研究所ブレスト & イメージング先進医療センター附属クリニック 福田護，東京慈恵会医科大学産婦人科 落合和徳，聖マリアンナ医科大学産婦人科学 鈴木直)が開催され，250名のヘルスケアプロバイダーが全国から集まり，わが国におけるがん・生殖医療を取り巻く問題を認識し今後解決すべき問題の提起がなされた。一方2014年2月には，2003年から血液疾患患者を中心に若年がん患者の妊孕性温存に取り組んでいるA-PART(不妊・生殖補助医療国際学会)と共催で，「がんと生殖を考えるシンポジウム—血液疾患患者さんの妊孕性温存対策のこれからを考える」(担当：埼玉医科大学総合医療センター産婦人科 高井泰，自治医科大学さいたま医療センター血液科 神田善伸，前加藤レディースクリニック 青野文仁)が，300名のヘルスケアプロバイダーの参加により開催された。なお，2015年2月には大阪にて「がんと生殖を考えるシンポジウム—小児腫瘍と妊孕性温存(仮案)」(担当：大阪大学産婦人科 筒井建紀，大阪大学小児科 三善陽子)が開催される予定となっている。

JSFPでは，若年がん患者に対する妊孕性温存診療に関する正確な情報を，的確なタイミングで提供することができるよう，がん専門の医師と産婦人科医の密な医療連携構築を目指している(<http://www.j-sfp.org>)。この医療連携には，医師のみならず，最も近い位置で患者を守る看護師や薬剤師，臨床心理士そしてソーシャルワーカーの方々の参画が必須となる。なお岐阜県では，岐阜大学病院を中心に24施設52部門から構成される，GPOFs(岐阜県がん・生殖医療ネットワーク：Gifu Patients, Oncologists and Fertility specialists：岐阜大学産婦人科 森重健一郎，古井辰郎)がわが国発のがん・生殖医療連携ネットワークとして設立されている。

一方がん患者は，がんの告知によって不安や

抑うつ症状を呈することになるが，そのような精神的苦痛の中，限られた時間の中で将来の妊孕性に関する決断を下さなければならない。若年がん患者は，がん告知と同時に妊孕性消失の可能性といういわゆる心的外傷ストレスに近い精神的ストレスを受けることが予想されることから，がん治療を進める上で若年がん患者の心理ケアは最も重要なケアとなる。しかしながら，妊孕性が消失するかもしれない，がんに対する恐怖を感じている若年がん患者の心のケアに関する指針は現存していない。そこで，JSFPでは「若年がん患者に対するカウンセリング小委員会」を立ち上げ(担当：東京慈恵会医科大学産婦人科 杉本公平)，臨床心理士や看護師とともに，若年がん患者の精神的サポート体制の確立を目指している。日本生殖医療心理カウンセリング学会(理事長：IVF なんばクリニック 森本義晴，担当：国際医療福祉大学産婦人科 高見澤聡)とも共同で，生殖医療における精神的サポートとの共通点や相違点に関する議論を進めている。

前述したようにJSFPの目指すがん・生殖医療は，「正確な情報を的確なタイミングで提供すること」であり，産婦人科医やそのスタッフが中心となって多くの診療科との医療連携ネットワークを構築することが重要な責務となっている。わが国における若年女性がん患者の罹患率トップの疾患である乳癌に携わる医療従事者との連携をまずは志向して，国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科 清水千佳子先生が主任研究者である，平成24～25年厚生労働科学研究費補助金(第3次がん総合戦略 研究事業)「乳癌患者における妊孕性保持支援のための治療選択および患者支援プログラム・関係ガイドライン策定の開発」にJSFPからも参画している。本研究班では，全国の乳腺科と産婦人科医が集まり，「若年乳癌患者に対する妊孕性温存に関する資料(JSFPのweb siteからダウン

ロード可)」を作成し、現在指針(「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」)が発刊間近となっている。さらに、乳癌患者とその家族の生活の質を向上させるために、患者と家族、各科の医師・看護師・技師など医療従事者その他多職種の関係者が参加しともに考え、理想的なケアを実現するための会「With You～あなたとプレストケアを考える会～」(2002年8月設立)にもJSFPから参加の機会を得、若年性乳癌患者のQOL向上をともに目指している。

海外における動向

がん治療のさらなる進歩に伴って、がんを克服する患者(がんサバイバー)の増加により、欧米では2000年代後半にがん・生殖医療(Oncofertility)の領域が確立され、それを皮切りに世界的に妊孕性温存の診療形態が見直されつつある。ASCOは、米国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine: ASRM)と共同して委員を選抜し、2006年に初めて妊孕性温存に関する指針を発表し、2013年には初めての改訂を行ったことは前述したとおりである。また、ドイツを中心としたFertiPROTEKT(2006年、<http://www.fertiprotekt.de>)や米国でOncofertilityコンソーシアム(2007年、<http://oncofertility.northwestern.edu>)が、患者に対して基礎的な知識を啓発し、医療従事者に対してはがん・生殖医療の連携システムを構築している。

なお、Oncofertilityコンソーシアムは年に1回の会議をシカゴで開催している。筆者は2013年9月に米国シカゴのノースウェスタン大学において開催された第8回Oncofertilityコンソーシアム会議に参加した。会議では、ブラジルやチリなど海外から多くの研究者等が集まり、各国におけるがん・生殖医療に関する医療連携の実情や問題点などが議論された。わが国から

は、岐阜大学産婦人科の古井辰郎先生よりわが国発のがん・生殖医療連携ネットワークであるGPOFsに関する報告とわが国の現状に関する報告があった。

一方、新しい妊孕性温存療法である卵巣組織凍結・移植の臨床における成功を機に、国際妊孕性温存学会(ISFP: Donnez 初代 ISFP 会長)が設立された(<http://www.isfp-fertility.org>)。第1回WCFP会議は2009年にベルギーで開催され(World Congress of Fertility Preservation: WCFP: Donnez 会長)、2年に1度世界中の研究者が集まり議論を展開している。第2回WCFP会議はKim会長のもと米国で2011年に開催され、2013年にBarii第3代ISFP会長によって、スペインで第3回WCFP会議が開かれ、第4回WCFP会議は2015年に中国で開催される予定となっている。第4代ISFP会長は2014年1月より、エール大学のPasqualeへと交代し、卵巣組織凍結・移植に関するグローバルなデータ構築を次の課題としている。ISFP2代目会長のKimらにより「若年がん患者に対する妊孕性温存療法の推奨」が2012年6月にJARG(Journal of Assisted Reproduction and Genetics)誌に掲載された⁸⁾。ISFP2012は、おもにリンパ腫、白血病そして乳癌患者に対する妊孕性温存療法の指針となっている。

おわりに

婦人科腫瘍医は、摘出することで妊孕性が失われてしまう臓器そのものである子宮や卵巣にがんが罹患した患者とともに闘っている。特に若年婦人科がん患者は、がん治療を行う際に妊孕性温存を考えることすらできない状況となっている場合がほとんどである。医療の進歩とともにがん・生殖医療の概念が、最近新しいプロセスとして芽生えてきているが、しかしながらがんと生殖に関する妊孕性温存の診療は、産婦

人科医の先人達が古くから携わってきた診療であり、産婦人科医にとっては当たり前の診療である。そのような中で、近年の専門医制度の充実と発展、そしてがん診療ならびに生殖医療の進歩に伴って、医師の横のつながり(連携)不足に相まって、この当たり前の診療の質の低下が問題となってきている。

失われなくてもすんだ妊孕性が失われないためにも、正確な情報を伝え適確ながん治療が行われるためにも、がん・生殖医療におけるわれわれ婦人科腫瘍医の役割は鍵となる。若年がん患者に対する産婦人科診療が当たり前に継続されるためにも。

●文 献

- 1) Matsuda A, et al : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007 : a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; 43 : 328-336.
- 2) Wallace WHB, et al : The effect of chemotherapy and Radiotherapy on the Human Reproductive system. Principles and

Practice of Fertility Preservation. Cambridge University Press, 2011.

- 3) 三橋紀夫, 他 : 放射線治療の有害事象—がん・放射線療法. 篠原出版新社, 2010 : pp93-108.
- 4) Donnez J, et al : Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004 ; 364 : 1405-1410.
- 5) Alison W, et al : Fertility preservation for patients with cancer : American Society of Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013 ; 49 : 2678-2689.
- 6) 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 : 1503-1513.
- 7) Rosendahl M, et al : Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark : a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 2011 ; 22 : 162-171.
- 8) IFSP Practice Committee/Kim S, et al : Recommendation for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012 ; 29 : 465-468.

著者連絡先

〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

鈴木 直

5 Oncofertility (がん・生殖医療)

西島千絵* *Chie Nishijima* 鈴木直* *Nao Suzuki*

近年のがんに対する集学的医療の進歩に伴って、がんを克服した cancer survivor の数が増加しており、治療寛解後の QOL (Quality of Life) に対する関心が高まってきている。がんと診断された若年がん患者は、生命の危機だけでなく妊孕性喪失の危機にも直面することになる。現状、がん治療前に妊孕性に関する適確な情報が若年がん患者に十分に提供されているとはいえず、われわれ医療従事者は、若年がん患者に対してがん治療に関する重要な情報のみならず、妊孕性の喪失および妊孕性温存に関する正しい情報を適切な時期に提供する必要がある。

はじめに

近年、若年のがん罹患者は増加しており、国立がん研究センターがん対策情報センターによると (<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>), 2010 年における 44 歳未満のがん罹患者は年間約 3 万 8 千人にのぼる。一方、医療の進歩に伴う早期診断、治療の向上に伴い、がんを克服した生存者 (cancer survivor) は増加しており、同情情報センターによる 2003~2005 年の 5 年相対生存率は 15~44 歳で 75% である。がんと診断された患者は人生の危機に直面することになり、がん患者は、がんの種類や治療の見通し、がんの予後、そして患者の身体的・感情的・社会的問題によって様々な衝撃を受けることになる。加えて若年がん患者では、妊孕性の喪失という深刻な問題に直面することとなる。産婦人科領域では古くから妊孕性温存に対する取り組みが行われているが、近年 Oncofertility (がん・生殖医療) という古くて新しい分野が再認識され、若年がん患者に対する妊孕性温存の見直しが検討されつつある。

1. Oncofertility (がん・生殖医療) とは

Oncofertility (がん・生殖医療) とは、腫瘍学 (Oncology) と生殖医学 (Fertility) を含む

* 聖マリアンナ医科大学産婦人科学

せた造語で、2006年にWoodruffらが初めて提唱した概念であり、がんと診断された患者の生殖機能を守る方法の開発に焦点を当てた統合ネットワークを構築するための新たな構想である¹⁾。時同じくして2006年には、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)は米国生殖医学会(American Society for Reproductive Medicine: ASRM)との共同で、がん患者における妊孕性温存に関する世界初のガイドラインを示し(以下ASCO 2006)²⁾、2013年にはガイドラインが改訂されている(以下、ASCO 2013)³⁾。ASCO 2013で報告されている化学療法および放射線療法による卵巣機能障害のリスクを表に示す(表1)。

2. 生殖機能に対するがん治療による影響

がん患者は、がんに対する化学療法および放射線療法により非可逆的な生殖機能障害をきたす可能性がある。特にアルキル化剤を用いた化学療法や、骨盤放射線照射は強いリスク因子となる⁴⁾。

1 化学療法による影響

卵巣に対する障害は、年齢、治療前の卵巣予備能、抗がん剤の種類、レジメンや用量に依存する。化学療法の結果生じた卵巣機能不全は化学療法誘発性無月経(chemotherapy related amenorrhea; CRA)と称され、化学療法開始後1年以内に生じる3カ月以上の無月経と定義される⁵⁾。多くの場合、がん治療では多剤併用化学療法を行うため、単剤での生殖機能障害の程度を評価することは容易ではなく、CRAの発症頻度は個々の患者において異なる。特にアルキル化剤は卵巣毒性が非常に強く⁶⁾、用量依存性に卵子を直接的に破壊し、さらに卵巣皮質の線維化と血管損傷を起こすことが知られている。なおアルキル化剤の投与は、非投与群と比較すると卵巣機能障害のリスクが4.52倍高いと報告されている⁶⁾。

2 放射線療法による影響

卵子は放射線に対しても感受性が高く、未熟卵子の50%を破壊するために必要な放射線量(LD50)は2 Gy未満とされている⁷⁾。放射線療法による生殖機能障害は、照射線量、照射スケジュール、照射部位、そして年齢に依存する。特に治療開始時に高齢である程卵巣機能は障害を受けやすく、出生時に20.3 Gy、10歳で18.4 Gy、20歳で16.5 Gy、30歳で14.3 Gyの放射線照射により、97.5%は卵巣機能不全をきたすとの報告がある⁸⁾。また、小児期における骨盤放射線照射は、子宮の発達障害や子宮血流障害、子宮筋肉の線維化、内膜障害を引き起こし⁹⁾¹⁰⁾、流産や低出生体重児の増加が報告されている¹¹⁾。さらに、初経前の女児に対する2.5 Gy以上の高用量骨盤照射により、死産や新生児死亡のリスクが12倍になるとの報告もある¹²⁾。

表 ASCO 2013 による化学療法および放射線療法の卵巣機能障害に対するリスク分類(女性)

	治療プロトコル	患者および投与量などの因子
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	
	アルキル化剤+骨盤放射線照射	
	シクロホスファミド総量	5 g/m ² (>40歳), 7.5 g/m ² (<20歳)
	プロカルバジンを含むレジメン	MOPP療法: >3サイクル, BEACOPP療法: >6サイクル
	テモゾラミドor BCNUを含むレジメン+全脳放射線照射	
	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)
	全放射線照射総量	
	全脳放射線照射	>40 Gy
Intermediate risk (30-70%)	シクロホスファミド総量	5 g/m ² (30~40歳)
	乳がんに対するAC療法	×4コース+バクリタキセル/ドセタキセル(<40歳)
	モノクローナル抗体(ペバシズマブ)	
	FOLFOX4療法(フルオロウラシル・フォリン酸・オキサリプラチン)	
	シスプラチンを含むレジメン	
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)	
Lower risk (<30%)	アルキル化剤以外の薬剤あるいは少量のアルキル化剤を含むレジメン(ABVD療法, CHOP療法, COP療法, 白血病に対する多剤併用療法)	
	シクロホスファミドを含む乳がんに対するレジメン(CMF療法, CEF療法, CAF療法)	<30歳
	アントラサイクリン系+シタラビン	
Very low No risk	ビンクリスチンを用いた多剤併用療法	
	放射性ヨウ素	
Unknown	モノクローナル抗体(セツキシマブ, トラスツズマブ)	
	チロシンキナーゼ阻害剤(エルロチニブ, イマチニブ)	

(2014年1月 更新)

3. ヘルスケアプロバイダーの役割

ASCO 2013 では、妊孕性温存に関わる腫瘍専門医、生殖専門医、放射線科医、小児科医、精神科医、看護師、ソーシャルワーカー、その他の医療従事者をヘルスケアプロバイダーと定義しており³⁾、がん・生殖医療を行う上でこれらヘルスケアプロバイダーによる集学的な治療が欠かせないものとなっている。患者は可能な妊孕性温存方法と将来の生殖機能に関する情報提供を強く望んでおり、ヘルスケアプロバイダーは、がん治療開始前のできる限り早い段階で、治療による妊孕性低下の可能性について患者に説明すべきである。と同時に、妊孕性温存可能な治療方法を検討する必要がある。しかしながら、がん患者に対する妊孕性温存療法で重要なことは、まず何よりも原疾患の治療が優先されるべきであり、すなわち、がん・生殖医療は、原疾患の主治医により妊孕性温存を考慮することが可能であると判断された場合においてのみ行われる治療である。その上で、ヘルスケアプロバイダーはがん治療開始前に患者の妊孕性を温存する努力をする必要がある。がんの種類や進行期、治療開始までの猶予期間、年齢、パートナーの有無、化学療法や放射線療法の種類や用量、治療による不妊のリスクは患者によって様々である。そのため、生殖専門医は、主治医である腫瘍専門医を含めたその他のヘルスケアプロバイダーと緊密に連携を図りながら、患者と十分に話し合いの機会を持ち、個々の患者に応じた妊孕性温存方法を選択すべきである。

4. 妊孕性温存方法

1 胚凍結および卵子凍結

体外受精による胚凍結は成人女性において既に確立された治療方法である³⁾が、採卵による経腔的操作を伴うため、小児には適さない方法である。胚凍結を行うには、精子と採卵によって得られた卵子を体外で受精させ、体外培養を行い初期胚あるいは胚盤胞で凍結する。胚および卵子凍結における問題点は以下の3点である。

- ① 凍結胚、凍結卵子による妊娠率
- ② がん治療開始までの猶予期間
- ③ ホルモン感受性がんにおける調節卵巣刺激による血中エストラジオール(E₂)値の上昇

卵子を得るためには、月経開始後、排卵誘発剤であるゴナドトロピン製剤(FSH製剤やHMG製剤)を用いた調節卵巣刺激を行うことで複数個の卵胞発育を促すことになる。通常、採卵を行うには約2~5週間の時間を要するが、その一方で自然周期による採卵では通常1(~2)個の卵子しか得ることができない。2011年の日本産科婦人科学会の報告によると(<http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2011data.pdf>)、凍結胚1個あたりの妊娠率は35.6%であり、1個の胚で将来の妊孕性を確実に温存することは困難である。そのため、

がん治療開始まで約1~2カ月と時間的制約がある患者では、複数個の卵子が得られる調節卵巣刺激が望ましいと考えられる。また、化学療法開始後の体外受精は1コースのレジメン施行後でさえ体外受精の効果が激減するとの報告があり推奨されない¹³⁾。

調節卵巣刺激を行う上で注意すべき点は、乳がんを代表とするホルモン感受性がんに対する血中 E_2 の影響である。一般的に成熟卵胞1個あたりの血中 E_2 値は200~300 pg/mlであり、発育卵胞数が多いほど血中 E_2 値は上昇する。つまり複数個の卵胞が発育する調節卵巣刺激期間は、自然月経周期と比較し、血中 E_2 値が上昇することになる。近年、乳がん患者に対し、より安全な卵巣刺激を行う方法としてアロマターゼ阻害剤(レトロゾール[®])単独あるいはゴナドトロピン製剤を併用するプロトコールが報告されており¹⁴⁾、レトロゾールはアロマターゼ阻害を介して効果的に血中 E_2 を低下させる。Azimらは乳がん患者に対し、レトロゾールとゴナドトロピン製剤を併用した調節卵巣刺激によるProspective controlled studyを報告している¹⁴⁾。この研究では、調節卵巣刺激群(COS群)の最大血中 E_2 濃度は58.4~1,166 pg/ml(平均値 405.94 ± 256.64 pg/ml)であり、がん治療開始は対照群と比較し約12日遅れた(45.08 vs 33.46日; $p < 0.01$)。そして追跡期間(中央値約2年間)の無再発生存率は、COS群と対照群に有意差を認めなかった¹⁵⁾。この結果から、レトロゾールとゴナドトロピン製剤を併用した卵巣刺激は、少なくとも短期的には安全であると考えられる。しかしながら、この他にがん予後を評価した文献報告はなく、追跡期間や全生存率を含め、今後さらなる検討が必要である。現時点でエストロゲン依存性がんに対する血中 E_2 の上昇の安全性について明確な指標はなく、安全性に配慮した排卵誘発を検討する必要がある。また、アロマターゼ阻害剤は一般的に閉経後の乳がん治療に用いられる薬剤であり、わが国において排卵誘発には保険適用外である。催奇形性の問題も十分に明らかとなっていないことから、使用する際は患者へ十分なインフォームドコンセントが必要である。

また、生殖外来受診時の月経時期によっては、自然周期による採卵しか行うことができない場合もある。近年ランダムスタートという卵巣刺激プロトコールが報告され¹⁶⁾¹⁷⁾、新たな卵巣刺激の可能性が検討されつつある。ランダムスタートとは、卵胞期後期および黄体期にGnRHアンタゴニストを併用した卵巣刺激を開始する方法である。これは、卵胞をリクルートメントする一連の流れが1回の月経周期のなかで3回起きている¹⁸⁾という概念に基づいている。Cakmakらによるとランダムスタートにおける成熟卵子回収率、受精率は、従来の卵巣刺激と比べ同等であり、エストロゲン依存性がんのがん患者に対して本プロトコールを用いたレトロゾールによる排卵誘発でも同様の結果を得ている¹⁹⁾。このランダムスタート・プロトコールを用いることにより、月経開始を待つことなく調節卵巣刺激を開始することができるため、がん治療開始時期の遅延を最小限にとどめることが可能となり、より多くのがん患者で妊孕性温存を行うことが可能となる。

若年がん患者では未婚者も多く、このような場合には卵子凍結が治療選択肢に挙がる。採卵を行うまでの流れは胚凍結と同様である。卵子は胚と比較し、凍結浸透液に対

する抵抗が弱いいため、凍結融解卵子による体外受精の成績が低く、ASCO 2006では「実験段階の技術である」との見解であった²¹⁾。その後、卵子の凍結技術は飛躍的に進歩し、2009年までに900人以上の児が誕生しており²⁰⁾、受精率・妊娠率は凍結卵子と新鮮卵子で同等であることが示唆された²¹⁾。現在では卵子凍結は「もはや実験的な治療方法ではない」との見解が示されている³¹⁾²²⁾。しかしながら、2008～2011年に報告された凍結卵子1個あたりの妊娠率は4.5～12%であり^{23)～26)}、凍結胚と比較すると成績は劣る。また、その報告のほとんどが20～30歳代の若年女性からの卵子によるデータであることから、30歳代中盤以降の若年がん患者に当てはめて考えることは幾分難しいかと考える。このため、配偶者を有する場合は可能な限り胚凍結を実施すべきであり、卵子凍結は未婚女性や宗教上の理由などで胚凍結を望まない患者のための妊孕性温存方法と位置づけられ、施行する際には十分な説明が必要である。

2 卵巣組織凍結保存・移植

卵巣組織凍結は、1997年にベルギーのDonnezらによってヒトに臨床応用されるようになり、2004年に同グループによって凍結卵巣組織を用いた自家移植による初の出産例が報告されている²⁷⁾。近年、本技術は多くの研究報告がされており、めざましい進歩を遂げている領域である。2013年5月の時点で本技術により25名以上の児が誕生している²⁸⁾。

1. 卵巣組織凍結の利点

卵巣組織凍結は胚・卵子凍結と比較し、

- ① より多くの卵子を保存することが可能である
- ② 月経周期に関係なく施行可能であり、卵巣刺激を必要としないため、がん治療の遅延がなく、直ちに化学療法や放射線療法を開始する必要がある患者やエストロゲン依存性がん患者に適している
- ③ 生着組織片からのホルモン補充が可能となり、妊孕性の問題だけでなくhot flashなどの卵巣欠落症状に対する改善が見込める

という利点がある。

2. 卵巣組織凍結の適応

DonnezとDolmansらは同施設の1997～2012年までに妊孕性温存のために施行した卵巣組織凍結の適応疾患を以下のように報告している²⁹⁾。全476症例のうち、悪性疾患症例は391症例(82.2%)であり、その内訳は血液腫瘍疾患(ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病)が最も多く(40%)、乳がん(22%)、境界悪性および初期卵巣がん(14%)と続いている。その他の施設でも同様に、適応症例は治療開始までの猶予のない血液腫瘍疾患およびエストロゲン依存性がんである乳がんの割合が多いことが報告されている³⁰⁾³¹⁾。年齢に関して現時点で明確な規定はなく、凍結の上限年齢は、高齢に伴う卵巣機能の低下を考慮し35～40歳が適当と考えられる。なお、移植の上限年齢は妊娠による母体の安全性を考慮し検討されるべきであり、DonnezとDolmansらの施設では、凍結上限を35歳、移植上限を41歳と設定している²⁹⁾。また、小児においては、卵巣組織凍

結保存が唯一の妊孕性温存方法となりうる。近年、小児に対する卵巣組織凍結保存の報告も多く、Limaらは54例の小児に対し腹腔鏡による卵巣組織回収を行い、合併症を認めなかったことを報告している³²⁾。Michaeliらは、現在では卵巣組織凍結は小児にとって安全で有益な治療法であり、以前は3歳としていた凍結の下限年齢を1歳以上に引き下げ、個々の症例に応じて1歳以下でも可能であると述べている³³⁾。

3 微小残存がん病巣の問題

凍結卵巣組織を移植する場合に問題となるのは、卵巣組織の微小残存がん病巣(Minimal residual disease: MRD)である。MRDが存在すると、卵巣組織移植によりがん細胞が再度体内に混入する可能性があることから、再発するリスクを有することになる。卵巣組織内のがん細胞を検知する方法には、摘出前の画像検索、卵巣組織の病理組織検査、免疫組織学検査およびPCR法、免疫不全SCIDマウスへの異種移植がある。白血病は血液の疾患であるため、すべての臓器に白血病細胞が存在すると推定される。免疫組織学検査では悪性細胞が存在しない症例に対し、定量的リアルタイムRT-PCRを施行したところ悪性細胞が検出されたとの報告³⁴⁾もあり、白血病患者に対する凍結卵巣移植は適応とならない。また、乳がん患者の場合、BRCA1/2の遺伝子変異である遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の症例に対しては、将来の卵巣がん発症という観点から慎重な対応が望まれる。Rosendahlらは2012年までに発表された文献を検討し、卵巣移植によるがん細胞の再移入のリスクを、疾患別に高リスク；白血病，中リスク；消化器がん，低リスク；ホジキン病，非ホジキンリンパ腫，乳がん，骨・軟骨肉腫，婦人科がん，と報告している³⁵⁾。

4 卵巣組織凍結技術

多くは低侵襲である腹腔鏡下手術で卵巣を摘出する。そして、摘出した卵巣組織片を細切し凍結する。卵巣組織の凍結は卵巣皮質内の原始卵胞を保存することを目的としている。凍結法には緩慢凍結法とガラス化法(超急速凍結法)がある。緩慢凍結法はプログラムフリーザーと呼ばれる大型冷却装置を用いてゆっくりと冷却する方法であり、1980年代末からヒトに臨床応用されている方法である。高価な装置が必要であり時間を要すること、凍結の過程で形成される細胞内外の氷晶形成が卵巣組織に対し物理的障害を与える点が問題であるが³⁶⁾、これまでに卵巣組織凍結によって出生した児は、全て緩慢凍結法によるものである。

一方ガラス化法は、凍結保護材で処理した組織を液体窒素などの冷却媒体に直接投入し急速に冷却する方法である。迅速かつ簡便な手段として、ヒトおよび動物の基礎研究において有効な結果が示唆されており、緩慢凍結法に替わる凍結技術として注目されている。しかしながら、高濃度の耐凍剤に直接曝されることによる化学的障害が起こる可能性があり、安全性や凍結保護剤の至適条件に対する今後の検討が必要である。現時点ではガラス化法による生児は得られていないが、われわれの研究グループでは霊長類で

初めてガラス化法を用いた自家移植卵巣組織から質の高い卵子の採取と受精卵の獲得に成功している^{37)~39)}。

現段階では、ASCO 2013において卵巣組織凍結は「確立されていない実験的技術」との見解であるが⁴³⁾、小児や治療開始まで猶予のない患者では最良の選択肢であると認識されつつある²⁸⁾。わが国においては2013年11月に日本生殖医学会から「未受精卵子および卵巣組織の凍結・保存に関するガイドライン」が提示され、実施に際し当該施設倫理委員会の審議の下に施行するよう求めている。一方、2014年4月に日本産科婦人科は「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を以下のように示した⁴⁰⁾。

「悪性腫瘍など(以下、原疾患)に罹患した女性に対し、その原疾患治療を目的として外科的療法、化学療法、放射線療法などを行うことにより、その女性が妊娠・出産を経験する前に卵巣機能が低下し、その結果、妊孕性が失われると予測される場合、妊孕性を温存する方法として、女性本人の意思に基づき、未受精卵子を採取・凍結・保存すること(以下、本法)が考えられる。～中略～なお、同じ目的で行われる卵巣組織の採取・凍結・保存については未受精卵子の場合と同じ医療行為に属するものであり、基本的に本法に含まれるものと考え、本見解を準用する」

2014年6月の時点で9施設において各施設の倫理委員会承認の下で卵巣組織凍結が行われている。当院では2010年から聖マリアンナ医科大学倫理委員会によって承認された臨床試験「若年女性がんおよび免疫疾患患者のQOL向上を志向した卵巣組織凍結ならびに自家移植」を開始し、2014年6月現在、130症例に対して卵巣組織凍結(早発閉経患者も含む)を実施している。

5. 妊孕性温存に関する国内外の動向

海外では、2006年に von Wolffらによりドイツ語圏を中心としたFertiPROTEKTや、2007年にはWoodruffらにより米国でOncofertility Consortiumが設立され、知識の啓蒙および治療の情報を提供するネットワークが構築されている。さらに2009年には欧米を中心とした妊孕性温存に関する国際研究機関であるISFP(International Society for Fertility Preservation)が設立されており、欧米ではOncofertility(がん・生殖医療)の分野が確立されつつある。わが国においては、2012年4月に若年がん患者さんに対する「がん・生殖医療」の普及と適格な医療連携構築を志向して、特定非営利活動法人日本・がん生殖医療研究会(Japan Society for Fertility Preservation: JSFP <http://www.jsfp.org/index.html>)が設立された。JSFPでは若年がん患者に対する妊孕性温存診療に関する正確な情報を、的確なタイミングで提供できるよう、腫瘍専門医と生殖専門医の密な医療連携構築を目指している。

おわりに

がんと診断された患者は生命の危機と直面すると同時に、妊孕性喪失の問題とも向き合う必要がある。たとえがんを乗り越えることができたとしても、がん治療により妊孕性を喪失した患者の精神的ストレスは計り知れない。われわれヘルスプロバイダーは、がん・生殖医療を十分理解し、がん患者が希望を持って治療に取り組むことができるよう、適切な時期に正確な妊孕性温存に関する情報を提供していく必要がある。若年がん患者に対しては、何よりもがん治療を最優先すべきであることを強調し、生殖医療の限界も伝えるべきである。

文献

- 1) Woodruff TK : The Oncofertility Consortium--addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 7 : 466-475, 2010
- 2) Lee SJ et al : American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24 : 2917-2931, 2006
- 3) Loren AW et al : Fertility preservation for patients with cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31 : 2500-2510, 2013
- 4) Barton SE et al : Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 14 : 873-881, 2013
- 5) Bines J et al : Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 14 : 1718-1729, 1996
- 6) Meirov D : Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 169 : 123-131, 2000
- 7) Wallace WH et al : The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 18 : 117-121, 2003
- 8) Wallace WH et al : Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 : 738-744, 2005
- 9) Larsen EC et al : Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83 : 96-102, 2004
- 10) Holm K et al : Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 23 : 259-263, 1999
- 11) Green DM et al : Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 187 : 1070-1080, 2002
- 12) Signorello LB et al : Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception : a retrospective cohort study. *Lancet* 376 : 624-630, 2010
- 13) Dolmans MM et al : Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertil Steril* 83 : 897-901, 2005
- 14) Checa Vizcaino MA et al : The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online* 24 : 606-610, 2012
- 15) Azim AA et al : Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer : a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26 : 2630-2635, 2008
- 16) von Wolff M et al : Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 92 : 1360-1365, 2009
- 17) Sonmezer M et al : Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 95 : 2125 e9-11, 2011
- 18) Baerwald AR et al : A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 80 : 116-122, 2003
- 19) Cakmak H et al : Effective method for emergency fertility preservation : random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 100 : 1673-1680, 2013
- 20) Noyes N et al : Over 900 oocyte cryopreserva-

- tion babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 18 : 769-776, 2009
- 21) Cobo A et al : Clinical application of oocyte vitrification : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 96 : 277-285, 2011
 - 22) Practice Committees of American Society for Reproductive, M. and T. Society for Assisted Reproductive : Mature oocyte cryopreservation : a guideline. *Fertil Steril* 99 : 37-43, 2013
 - 23) Parmegiani L et al : Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 23 : 505-512, 2011
 - 24) Cobo A et al : Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 89 : 1657-1664, 2008
 - 25) Rienzi L et al : Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI : a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 25 : 66-73, 2010
 - 26) Cobo A et al : Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme : a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 25 : 2239-2246, 2010
 - 27) Donnez J et al : Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364 : 1405-1410, 2004
 - 28) Chung K et al : Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation : decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 99 : 1534-1542, 2013
 - 29) Dolmans MM et al : A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet* 30 : 305-314, 2013
 - 30) Rosendahl M et al : Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark : a view of the technique. *Reprod Biomed Online* 22 : 162-171, 2011
 - 31) Mayerhofer K et al : Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation : an effective and safe procedure for fertility preservation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 152 : 68-72, 2010
 - 32) Lima M et al : Ovarian tissue collection for cryopreservation in pediatric age : laparoscopic technical tips. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 27 : 95-97, 2014
 - 33) Michaeli J et al : Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int* 139193, 2012
 - 34) Rosendahl M et al : Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 94 : 2186-2190, 2010
 - 35) Rosendahl M et al : The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients : a review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 30 : 11-24, 2013
 - 36) Amorim CA et al : Vitrification as an alternative means of cryopreserving ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 23 : 160-186, 2011
 - 37) Igarashi S et al : Heterotopic autotransplantation of ovarian cortex in cynomolgus monkeys. *Hum Cell* 23 : 26-34, 2010
 - 38) Hashimoto S et al : Effects of vitrification solutions and equilibration times on the morphology of cynomolgus ovarian tissues. *Reprod Biomed Online* 21 : 501-509, 2010
 - 39) Suzuki N et al : Assessment of long-term function of heterotopic transplants of vitrified ovarian tissue in cynomolgus monkeys. *Hum Reprod* 27 : 2420-2429, 2012
 - 40) 日本産科婦人科学会 : 会告「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」について. *日産婦誌* 66 : 1291-1293, 2014

