

図1 これまでの『がん・生殖医療』の概念

すべきことであろうと考えられる。

また、筆者らが所属する施設においては、2010年より『がん・生殖医療外来』を発足し、上述したような様々なかたちの『がん・生殖医療』を開始している。さらに2012年11月には、わが国において初めての『がん・生殖医療』の団体である、“日本がん・生殖医療研究会 (Japan Society for Fertility Preservation; 以下、JSFP)”が発足した。JSFPは、“悪性疾患に罹患した患者が遅滞なく、エビデンスに裏付けられた、安全性の高いがん・生殖医療』を享受することのできる社会づくり”を目標に発足した。図1および図2に、これまでの『がん・生殖医療』と、JSFPが目指す『がん・生殖医療』の概念を示す。JSFPでは、これまで『がん・生殖医療』におけるシンポジウムを専門領域に分けて開催しており、各診療科の医師とディスカッションする機会を設けている。また、看護師向けセミナーや心理士向けのシンポ

ジウムも開催することで、医療者全般に対する『がん・生殖医療』の啓発を行っている(表1)。

わが国において『がん・生殖医療』を普及させるにあたり、地域における医療連携は必要不可欠と考えられる。JSFPにおいて当初から地域連携を目指した岐阜県では、2013年2月に「岐阜県がん・生殖医療ネットワーク (Gifu-Patients, Oncologists & Fertility Specialists; G-POFs)」が発足し、100名以上の各分野(がん治療、生殖医療、行政、医師会、医療倫理学)の専門家や医療者が参画している。さらに毎年ミーティングを行っており、県内の50名以上の医療者が、新しい知識の整理だけではなく、県内の『がん・生殖医療』の統計報告や、対応困難な症例に関してディスカッションを繰り返している。JSFPでは、岐阜県のこの取り組みを“岐阜モデル”として、地域における『がん・生殖医療』の理想的なモデルと位置付けている。詳細に関しては、「ぎふがんネット」のホーム

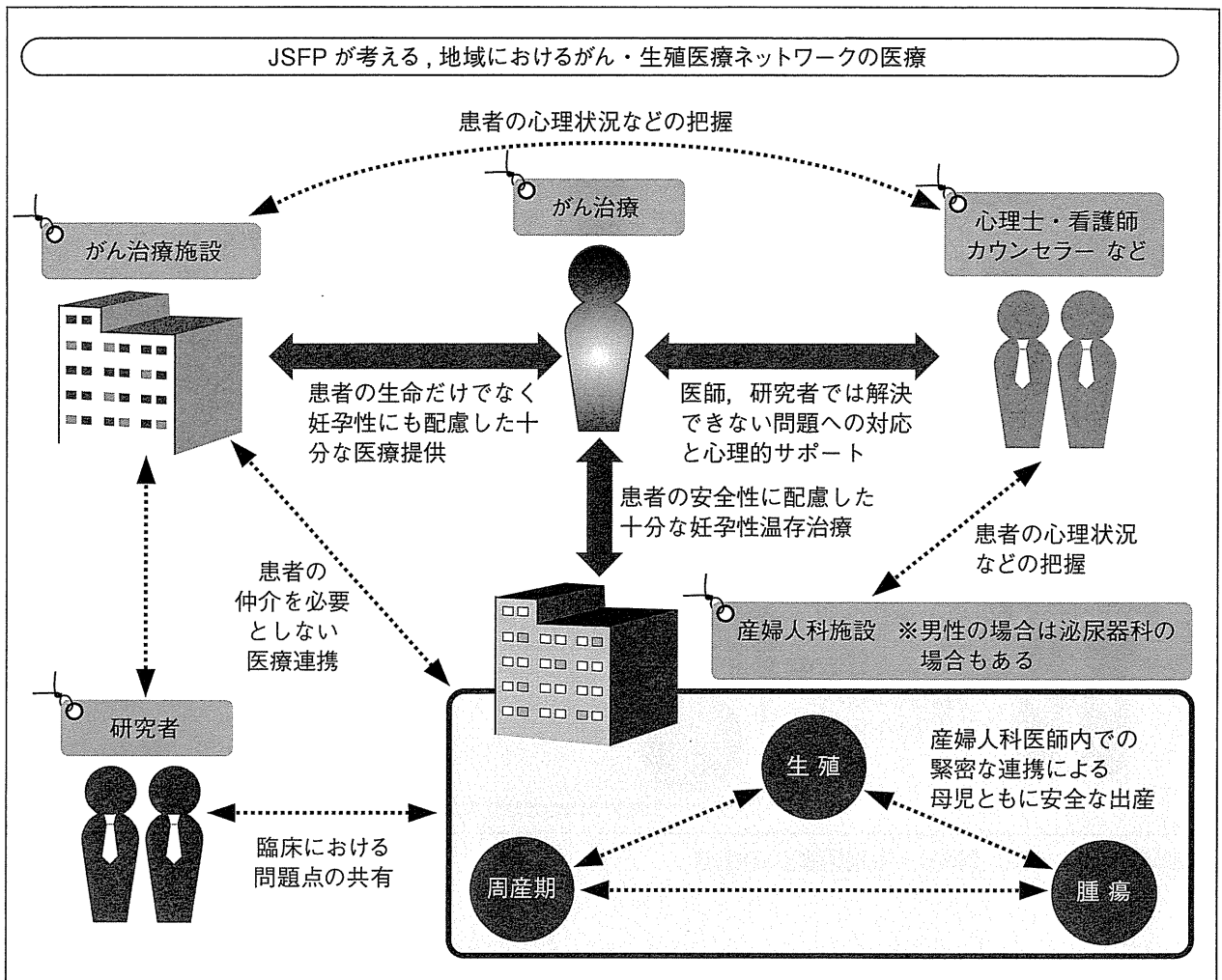


図2 JSFP が目指す『がん・生殖医療』の概念

ページを参照されたい(<http://gifugan.net/byoki/syussan/>)。

また、昨年より地域における『がん・生殖医療』のネットワークを促進させる団体が次々に発足しており、兵庫県、静岡県、滋賀県、岡山県、広島県、大分県、長崎県、沖縄県において、すでにその取り組みが始まっている。今後も、様々な都道府県において地域ネットワークの構築が立案されており、わが国において『がん・生殖医療』は徐々に浸透しつつあると考えられる。また補足的ではあるが、地域ネットワークがない地域の患者がどの施設に相談すれば良いか検索できるように、JSFP のホームページ上でも「妊孕性について相談できる施設」として、産婦人科だけではなく、乳腺外科、泌尿器科、血液内科、放射線科の施設を掲載している

(http://www.j-sfp.org/public_patient/index.html#clinic00)。

3. 諸外国における『がん・生殖医療』の現状

現在、『がん・生殖医療』について最も先進的な団体として、アメリカの Oncofertility Consortium、ドイツの Ferti PROTEKT が挙げられる。またデンマークでは、国家的な取り組みとして卵巣組織凍結をはじめとした『がん・生殖医療』が行われている。

Oncofertility Consortium は、全米に The National Physicians Cooperative(NPC) という協力施設を持ち、広大なアメリカにおいても『がん・生殖医療』が受けられるように情報提供を行っている(<http://oncofertility.northwestern.edu/npc-member-sites>)。さらに、Oncofertility

表1 JSFP 主催ならびに共催のシンポジウム一覧

開催年月日	名称	対象	代表者	開催地
2012年11月3日	第1回 日本がん・生殖医療研究会	医師	鈴木 直	神奈川県
2013年1月26日	第2回 日本がん・生殖医療研究会	全医療者	鈴木 直	東京都
2013年4月21日	がんと生殖に関するシンポジウム 2013 —妊孕性温存の診療を考える—	全医療者	鈴木 直 落合和徳 福田 護	東京都
2014年2月2日	がんと生殖に関するシンポジウム 2014 —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—	全医療者	神田善伸 高井 泰 青野文仁	東京都
2014年10月13日	がんサバイバーシップを科学する ～がんと生殖医療～	全医療者	清水千佳子	東京都
2014年11月30日	がん・生殖医療シンポジウム 『がん・生殖医療導入に向けた精神的サポート 体制構築について検討する』	心理士	杉本公平	東京都
2015年2月8日	がんと生殖に関するシンポジウム 2015 —小児・若年腫瘍患者さんの妊孕性温存に ついて考える—	全医療者	筒井建紀 井上朋子 三善陽子	大阪府
2015年3月15日	がん患者妊孕性支援スキルアップセミナー	看護師	渡邊知映	東京都
2016年2月7日 (予定)	がんと生殖に関するシンポジウム 2016 —若年男性がん患者の妊孕性温存を考える—	全医療者	岡田 弘 大山 力 吉田 淳	東京都

Patient Navigatorを配備し、患者からの相談を24時間体制で受け付けている(Oncofertility FERTLINE)。Oncofertility Patient Navigatorの役割は、患者が生殖医療および妊孕性温存の専門家を迅速に受診できるように手助けをし、正確な情報を与え、受診後に患者が専門家間で方向性を見失ってしまわないようにフォローを行う役割を果たしている。これらは生殖医療の専門家である必要性ではなく、しばしば看護師やソーシャルワーカーなどが担当していることもある⁷⁾。また Oncofertility Consortiumは、アメリカ合衆国以外の16カ国の Oncofertilityの団体と“Global partner”になっており、JSFPもそのひとつであることから、“Oncofertility Consortium JAPAN”としての側面をもつ。是非、ホームページ(<http://oncofertility.northwestern.edu/global-partner-japan>)を参照していただきたい。

Ferti PROTECTは、ドイツ語圏であるスイスとオーストリアにもネットワークを広げており、最近ではほとんどの地方の大学病院がそのネットワークに参加しているとされている。またデンマークでは、国家を挙げて卵巣組織凍結の開発に力を注いでいることから、手術費用からそれに関わる生殖医療まで、すべて国家が負担する仕組みとなっている⁸⁾。また、2015年の6月に開催されたヨーロッパ生殖医学会においても、“Fertility Preservation”のセッションでは50演題以上が発表されており、オランダのグループなどによる地域連携体制の構築への取り組みに関する発表もあった。

以上のように、現在諸外国においても『がん・生殖医療』は生殖医療の重要な分野の1つであり、施設および地域間の連携体制の強化が進んでいる。

4. 『がん・生殖医療の連携体制構築』に向けた提言—日本がん・生殖医療研究会および当院での取り組みを交えて—

『がん・生殖医療』は、卵巣組織や精巣組織の凍結を除けば、技術革新に関する問題よりも、むしろ「いかに有効な連携体制を確立するか」という問題のほうが大きいと考えられる。また、連携といっても“がん治療施設と生殖医療施設”、“がんの主治医と生殖医療の主治医”、“生殖医療施設と生殖医療施設”、“医師とその他の医療従事者”など、様々な連携が挙げられる。さらに、“医療と地域社会”や“医療と政治”などの連携も、『がん・生殖医療』の発展には必要不可欠であろう。

JSFPでは、“がん治療施設と生殖医療施設”、“がんの主治医と生殖医療の主治医”の間での“妊孕性”に対する認識のギャップを埋めるために、診療科ごとに分けたシンポジウムを開催している。なお当院では、乳腺内分泌外科・産婦人科合同カンファレンス(Breast and Ob & Gyn conference ; BROG conference)を毎月開催し、乳腺外科医・産婦人科医・看護師・心理士などが参加している。カンファレンスでは、症例提示と各専門家によるレクチャーや、職種の間異なる医療者間でのディスカッションを活発に行い、診療科および職種間での連携を強化している。またJSFPでは、「患者ネットワーク」を立ち上げ、定期的な意見交換会などを通じて患者およびその家族が医療者と連携をとり、実際の医療にフィードバックできるようなシステムの構築を進めている。また、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・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと生殖医療ネットワーク構築に関する研究」(研究代表者:三善陽子先生:大阪大学)および「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を施行した妊孕性温存に関する心理支援に関する研究」(研究代表者:鈴木直)〕とも連携をとるこ

とで、行政との連携にも力を入れている。

おわりに

『がん・生殖医療』における連携体制とは、施設・職種・診療科だけではなく、一般社会や行政などをも対象とした、多岐に及ぶものである。様々な連携体制が構築されつつある昨今ではあるが、それらが完成した先に、成熟した『がん・生殖医療』の姿があり、より進化した『がん治療』があるものと考えられる。

文 献

- 1) Donnez J, Bassil S : Indications for cryopreservation of ovarian tissue. Hum Reprod Update 4 : 248-259, 1998
- 2) Kawamura K et al : Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. Proc Natl Acad Sci U S A 110 : 17474-17479, 2013
- 3) Yokonishi T et al : Offspring production with sperm grown in vitro from cryopreserved testis tissues. Nat Commun 5 : 4320, 2014
- 4) 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 106 : 132-141, 2007
- 5) 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 37 : 583-587, 2006
- 6) Joshi S et al : Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 49 : 477-484, 2014
- 7) Gracia C, Woodruff TK : Oncofertility medical practice : clinical issues and implementation. Springer. xvi, p290, 2012
- 8) 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

卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性について —エジンバラ・セレクション・クライテリア

鈴木 直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

Safety and efficacy of the ovarian tissue cryopreservation and transplantation —Edinburgh Selection Criteria

Nao SUZUKI

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

緒 言

日本産科婦人科学会は「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2014年4月17日に発表した。医学的適応を有する女性に対する卵巣組織凍結・移植の歴史はまだ浅く、2004年に最初の出産例がベルギーで報告された後、現時点では世界で40例強ほどの報告しかない (CY. Andersen博士私信)。しかしながら近年では、とくに欧州において「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」と認識されつつある。2015年3月現在、本邦では各施設のIRBの承認の下15施設で卵巣組織凍結が行われている。

エジンバラ・セレクション・クライテリアについて

1997年に初めてベルギーのJ. Donnez博士らが卵巣組織凍結を報告し¹⁾、2004年にホジキン病患者での本技術による生児獲得をLancet誌で報告して以来²⁾、とくに欧州では卵巣組織凍結・移植は若年がん患者に対する一般的な妊孕性温存療法の1つとして認識されている。一方、米国腫瘍学会と米国生殖医学会が共同で作成したASCOガイドラインにおいては、2013年の改訂版においても卵巣組織凍結・移植はいまだ研究段階にあるとの判断になっている^{3, 4)}。若年女性がん患者に対する妊孕性温存療法の1つである卵巣組織凍結は、より多くの数の原始卵胞を保存できるだけでなく、卵巣組織移植後はエ

ストロゲン分泌によるホルモン補充ができるという利点があり、妊孕性温存だけでなく卵巣欠落症状の改善やエストロゲン低下による心血管系障害の予防や骨密度低下を緩和する可能性も有している。さらに、卵巣摘出術は月経周期と関係なく行うことが可能であり、腹腔鏡を用いて比較的容易に施行できることから、がん治療開始まで時間的猶予がない場合、あるいは未受精卵子凍結が不可能である未婚女性やAYA世代 (小児・若年成人; adolescence and young adult) がん患者にも応用できる利点も有している。

1997年以降現在、欧米では4000例を超える卵巣組織凍結が施行されているが、本技術に関する安全性ならびに有効性に関する検証がなされていない現実があった。そのような中で英国のWHB.Wallace博士らは、2014年Lancet誌に卵巣組織凍結・移植のクライテリア評価に関する報告を初めて行った⁵⁾。本コホート研究の対象は、1996年から2012年までにエジンバラ小児腫瘍センターで治療を受けた診断時18歳未満の小児若年女性がん患者410名である。410名は、表に示すエジンバラ・セレクション・クライテリアに則って選択された。クライテリアに示される50%を超える可能性で早発卵巣不全となりうる治療は、高用量アルキル化剤を含む化学療法レジメンあるいは卵巣を含む腹部への放射線治療となる。なお、データ解析時に12歳未満の患者データは解析に含まれていない。エジンバ

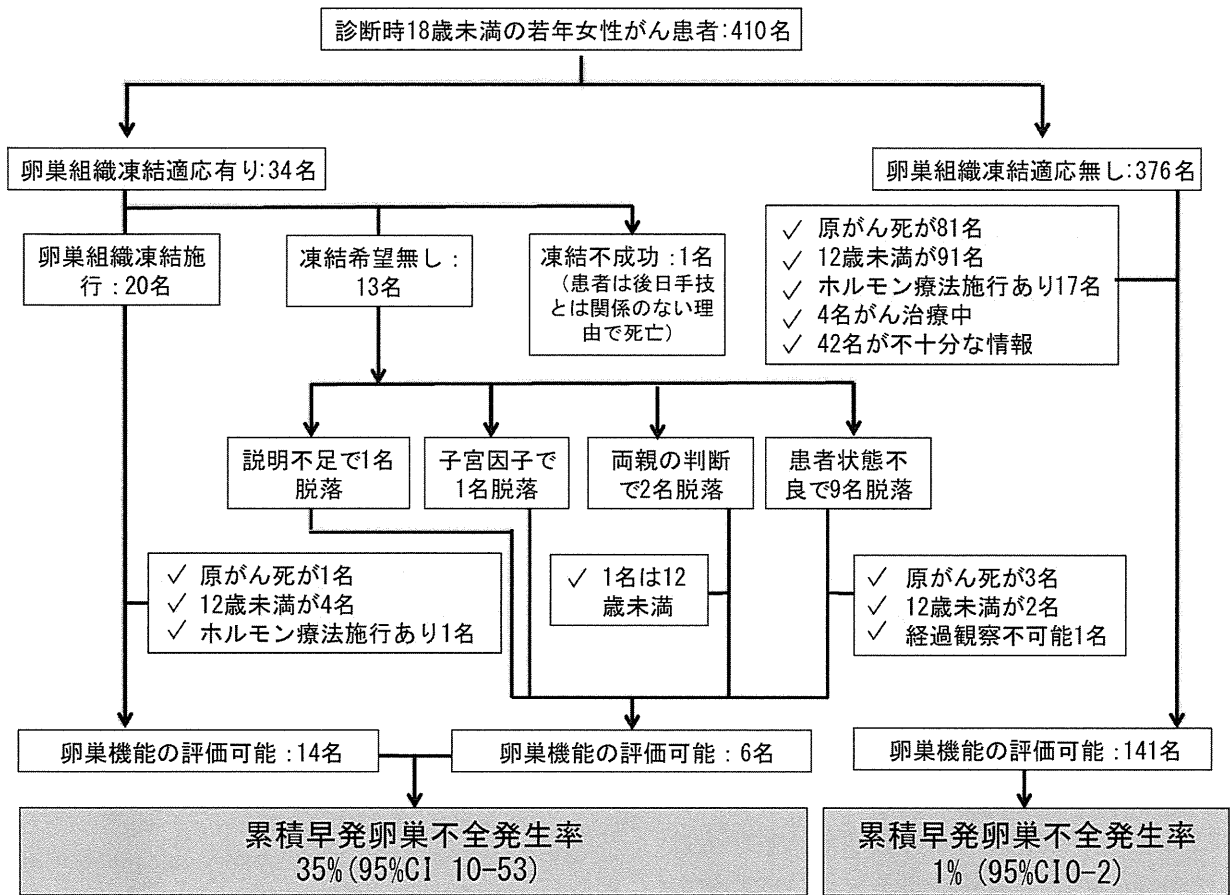
表 エジンバラ・セレクション・クライテリア

-
- ✓35歳未満の症例
 - ✓診断時15歳以上であれば、化学療法あるいは放射線治療歴無し。しかし診断時15歳未満で、軽度あるいは性腺毒性の無い化学療法の既往歴有りは可能。
 - ✓5年間生存の可能性が高い症例
 - ✓50%を超える確率で早発卵巣不全となる高リスク症例
インフォームドコンセント有り（両親と可能であれば患者から）の症例
 - ✓HIV、梅毒、B型肝炎が陰性の症例
 - ✓妊娠していない症例
 - ✓子供のいない症例
-

ラ・セレクション・クライテリアに則って卵巣組織凍結の適応有りとされた症例は34名であり、一方適応無しとされた症例は376名であり、わずか10%弱の症例のみ本クライテリアの適応を満たさなかったことになる（図）。実際に卵巣組織凍結が施行されたのは、希望なし等の14名を除いた20名であり、評価判定時に原がん死となった症例は1名であった。一方、卵巣組織凍結の適応無しとされた376名の中で評価判定時に原がん死となった症例は81名あった。原がん死となった症例の割合は、卵巣組織凍結の適応有り無しでそれぞれ11.8%と21.5%であり、残念ながら適応有り群においても4例の死亡例が認められたものの、エジンバラ・セレクション・クライテリアの安全性はある程度評価できるかと思われる。

そのような観点から、若年がん患者に対する卵巣組織凍結における原疾患の主治医との密な連携が最も重要であり、とくに生殖に携わる産婦人科医は微小残存がん病巣（minimal residual disease；MRD）の存在が高い可能性のある白血病や卵巣がん等は本技術の適応外となることを十分に理解すべきである。MM.Dolmans博士らは、Fertility Sterility誌にMRDに関する詳細なレビュー報告を行っており、そのなかで卵巣へのがん転移によるMRDのリスクを以下のごとく3段階に分類している⁶⁾。高リスク：白血病，神経芽細胞腫，パーキ

ットリンパ腫。中等度リスク：乳がん（Stage IV），乳がん（浸潤性小葉がん），結腸癌，子宮頸部腺癌，非ホジキンリンパ腫，ユーイング肉腫。低リスク：乳がん（Stage I-III），乳がん（浸潤性乳管癌），子宮頸部扁平上皮癌，ホジキンリンパ腫，横紋筋肉腫（生殖器発生を除く），ウィルムス腫瘍。近年R.Dittrich博士らは、ドイツの単一施設の報告となるが、凍結卵巣組織移植20症例の報告の中で、3例（1例の非ホジキンリンパ腫と2例の卵巣がん）のMRDリスク患者に関する報告を行っており、MRDに関する十分なインフォームドコンセントを得たうえで卵巣組織凍結・移植を行ったという⁷⁾。IA期の卵巣がん（ディスジャーミノーマ）症例では、凍結融解した卵巣組織を移植するもホルモン周期の回復が認められなかったことから、移植11カ月後に移植卵巣の摘出術を行っている。なお、本症例の再発は認められていない。さらに、IIIC期卵巣癌（漿液性腺癌）は初回治療から5年間の無病再発を確認したうえで凍結融解した卵巣組織を移植し、自然妊娠後に生児獲得に成功している。そして、出産後6週間に移植卵巣の摘出術を行っている。なお、本症例も再発は認められていない。ドイツからのこれらの報告は、妊娠出産に関する強い希望があり、かつMRDのリスクを十分理解したうえでのMRDリスク群への本技術の応用であったかと思われるが、果たして卵巣癌のIIIC期がその適応となる



図

か否かに関して十分な議論が必要であり、生まれてきた子どもの福祉を考えるうえでも、卵巣組織凍結の適応を選択する際には深い倫理的思考が求められるべきである。本コホート研究の結果、15年目の時点での早発卵巣不全発生率は、卵巣組織凍結の適応有り群で無し群に比べて有意に高く（35% vs 1%）、10年目の段階でのハザード比は56.8（95%CI 6.2-521.6）となり、有効性の観点からもエジンバラ・セレクション・クライテリアは評価に値する指針となりうるものと考えられる。

卵巣組織凍結の適応年齢は、その上限は35～40歳前後までとされているが、当たり前のこととなるが、原始卵胞数が多ければ多いほど移植後の妊娠・出産の可能性が高くなる。そのような観点から、小児から30歳までの小児・若年がん患者が最も良い適応年齢となる。近年小児がん患者の卵巣組織凍結も積極的に行われてき

ており、本領域の最も先進的な国の1つであるデンマークにおけるM.Rosendahl博士らの検討結果では、対象患者の18%が14歳以下となっている⁸⁾。小児に対する卵巣組織凍結の有効性に関してC.Poirotらは、10歳の鎌状赤血球症患者の片側卵巣を摘出し、造血幹細胞移植後の13歳時に卵巣組織移植を行った結果、移植8カ月後に初潮を認めることができたと報告している⁹⁾。また、J. Michaeliらが作成した小児がん患者の卵巣組織凍結に関する指針では、その下限適応年齢をこれまでの3歳ではなく1歳以上とし、場合によってはそれ以下でも可能であるとして適応年齢を拡大している¹⁰⁾。しかしながら、小児がん患者の卵巣組織凍結では、その保管期間が長期にわたることによる責任の所在の問題、さらに対象患者が小児であることから卵巣組織凍結時のみならずその後のフォローアップ時、あるいは卵巣移植時のインフォームドコンセント

に関しても保存と同様に長期にわたる対応が必要であることなどから、その運用には十分な議論が必要となる。

総 括

若年がん患者の妊孕性温存に関する診療として古くから配偶子や受精卵の凍結保存、卵巣の位置移動術や放射線治療時の遮蔽などが施行されてきた。しかし、2004年のJ. Donnez博士らによる卵巣組織凍結・移植による初めての生児獲得以来、新しい妊孕性温存療法として卵巣組織凍結・移植が臨床応用されたことから、欧米ではoncofertility (がん・生殖医療) という新規領域が確立され、若年がん患者に対する妊孕性温存の診療の考え方が見直され始めている。卵巣組織凍結・移植による世界で初めての生児獲得の報告からすでに11年が経過した現在、欧米では本技術は全ての若年女性がん患者に選択肢として考慮すべき医療行為となっている。本邦においても、2014年に日本産科婦人科学会は「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」を以下の様に示している。「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」あくまでも本技術は医学的適応のある若年女性に対して施行されるべきであり、本邦においてもがん医療ならびに生殖医療の療法の観点から安全性と有効性に関するアウトカムを検証していかねばならない。そ

のためにも、エンバラ・セレクション・クライテリアを参考に、卵巣組織凍結・移植の適応を厳密にすべきである。さらに適応の選択と同様に「がん寛解時の凍結卵巣組織融解・移植時にも原疾患主治医との密な連携」も忘れてはならない。新しい技術を用いるわれわれがMad Scientistとならぬよう、卵巣組織凍結・移植に関して、がん医療ならびに生殖医療双方から深い議論を続ける必要性がある。

文 献

- 1) Donnez J, Basil S : Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Human Reprod Updat*, 4 : 248-259, 1998.
- 2) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. : Live-birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 364 : 1405-1410, 2004.
- 3) 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.
- 4) <http://www.asco.org/quality-guidelines/fertility-preservation-patients-cancer-american-society-clinical-oncology>
- 5) Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. : Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*, 15 : 1129-1136, 2014.
- 6) Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, et al. : A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet*, 30 : 305-314, 2013.
- 7) Dittrich R, Hackl J, Lotz L, et al. : Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril*, 103 : 462-468, 2015.
- 8) Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, et al. : Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark : a view of the technique. *Reprod Biomed Online*, 22 : 162-171, 2011.
- 9) Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. : Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 379 : 588, 2012.
- 10) Michaeli J, Weintraub M, Gross E, et al. : Fertility preservation in girls. *Obstet Gynecol Int*, 2012 : 139193, 2012.

7 がん治療と 妊孕性温存療法

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



吉岡 伸人
2005年 聖マリアンナ医科大学
医学部 卒業
2010年 聖マリアンナ医科大学
産婦人科 助教に就任

Key words : 性腺毒性, 妊孕性温存療法

Abstract

がん治療の進歩により、多くの患者が「がん」を克服するようになった一方で、治療後のQOL向上が求められるようになってきている。なかでも、若年世代のがん患者にとって、治療後の妊孕性消失は大きな問題であり、妊孕性温存の重要性に関する議論が近年活発化している。がん治療による生殖機能障害の程度は患者によって様々であり、また選択可能となる妊孕性温存療法も異なる。がん治療医は、原疾患の治療を円滑に進めるだけでなく、生殖医療専門の医師（産婦人科医や泌尿器科医）とも密な連携を図り、より良い“がん治療計画”を立てる必要がある。

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する診断技術の改良や、集学的治療の進歩に伴い、多くの患者が「がん」を克服するようになってきている。その中でも、小児がん患者（0歳-15歳未満）やAYA（adolescent and young adult; 15～39歳）世代のがん患者、いわゆる若年がん患者の5年生存率は80%以上に達している¹⁾。若年がんサバイバーが増える一方で、がん治療後に生じる合併症は深刻な問題であり、高度な不妊症を呈することが少なくない。それに伴い、がん患者に対

し、将来妊娠するための能力を保護する医療である『妊孕性温存療法』の重要性が再認識されてきている。生殖可能年齢がん患者の妊孕性温存に関する議論は各国で展開されており、技術の向上や方法の統一化などが徐々に確立されてきている。

妊孕性温存療法には、①配偶子を体外で保存する、②配偶子の減少を緩和する、③生殖臓器の切除を抑える縮小術式などがあげられる。臨床現場では、原疾患の治療を妨げることなく、がんと告知された患者の心情や、妊孕性温存療法の社会的、倫理的適応を考慮し、より良い方法を提示し、迅速に実施することが必要となる。しかし現状では、妊孕性低下、そして妊孕性温存に関する適切な情報が提供されないまま、がん治療が施行されるケースも少なくない。本章では、がん治療による生殖機能への影響、妊孕性温存療法の内容に関して概説する。

1. がん治療による生殖機能の低下

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。重篤な影響を及ぼした場合、男性では永続的な無精子症、女性では早発卵巣不全とな

り、絶対的な不妊症を呈し患者のQOLを著しく低下させる。2013年にASCO (American Society of Clinical Oncology : 米国臨床腫瘍学会) より報告された化学療法および放射線療法による性腺機能障害のリスク分類を表1, 2に示す²⁾。

1) 放射線療法による影響

本邦において、がん患者の約1/4が放射線治療を受けており、がん治療において重要な選択肢となっている。1906年にBergonia Triboudeauが提唱した法則によれば、①細胞分裂頻度の高いほど、②今後の分裂回数が多いほど、③形態や機能が未分化な細胞ほど放射線感受性が高いとされており、生殖細胞は放射線障害を受けやすい細胞と考えられる。また、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、年齢に依存する。

精巣において、放射線感受性は精原細胞が最も強く、分化し精子に近づくにつれ徐々に感受性は低くなる。幹細胞の役割を持つ精原細胞が完全に破壊されれば、永久的な無精子症を呈する。一時的な造精機能障害に陥る閾値線量は0.15Gy、永久的な無精子症では2.5~6Gyとされている³⁾。一方、卵子も放射線感受性が高く、未熟卵子の50%を破壊するために必要な放射線量は2Gy未満とされている。治療開始時に高齢であるほど卵巣機能は障害を受けやすく、出生時に20.3Gy、20歳で16.5Gy、30歳で14.3Gyの放射線照射により97.5%は卵巣機能不全をきたすと報告されている⁴⁾。

2) 化学療法による影響

化学療法による性腺毒性は、①性腺への直接的な障害、②血管毒性そして、③二次的な酸化ストレスなどにより引き起こされると考えられている。性腺障害の程度は、年齢、抗

表1 化学療法および放射線療法の性腺毒性によるリスク分類 (女性)

	治療プロトコール	用量
High Risk	アルキル化剤+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	5g/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 >3サイクル BEACOPP >6サイクル
Intermediate Risk	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	>6Gy (成人女性) >10Gy (初経前) >15Gy (初経後)
	全身放射線照射 全脳放射線照射	>40Gy 5g/m ² (30-40歳)
	シクロホスファミド総量	4コース+パクリタキセル/ドセタキセル(<40歳)
Lower Risk	乳がんに対するAC療法	
	シスプラチンを含むレジメン モノクローナル抗体 FOLFOX 4コース	ペバシズマブなど
	腹部あるいは骨盤放射線照射	10-15Gy (初経前) 5-10Gy (初経後)
	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
Very Low No Risk	シクロホスファミドを含む乳がんに対するレジメン	<30歳
	アントラサイクリン系+シタラビン	
Unknown	ピンクリスチンを含む多剤療法 放射性ヨウ素	
	モノクローナル抗体 チロシンキナーゼ阻害剤	セツキシマブ、トラスツズマブなど

High Risk : 70% 以上が治療後に無月経になる
Intermediate Risk : 30-70% が治療後に無月経になる
Lower Risk : 30% 以下が治療後に無月経になる
Very Low/No Risk : 月経に影響しない

表2 化学療法および放射線療法の性腺毒性によるリスク分類 (男性)

	治療プロトコール	用量
High Risk	アルキル化剤+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	>7.5 g/m ²
	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
Intermediate Risk	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	>2.5Gy (成人男性) >15Gy (小児)
	全身放射線照射 全脳放射線照射	>40Gy
	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	2-4サイクル >400mg/m ² >2g/m ²
Lower Risk	散乱による精巣への放射線照射	1-6Gy
	アルキル化剤以外の薬剤を含むレジメン 精巣に対する放射線照射	ABVD, CHOP, COP, 白血病に対する多剤療法 <0.2-0.7Gy
Very Low No Risk	アントラサイクリン系+シタラビン	
	ピンクリスチンを含む多剤療法 放射性ヨウ素	
Unknown	散乱による精巣への放射線照射	<0.2Gy
	モノクローナル抗体 チロシンキナーゼ阻害剤	

High Risk : 一般的に無精子症が遷延、持続する
Intermediate Risk : 無精子症が遷延することがある
Lower Risk : 一時的な造精機能低下
Very Low/No Risk : 影響しない

がん剤の種類、レジメンや用量に依存する。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

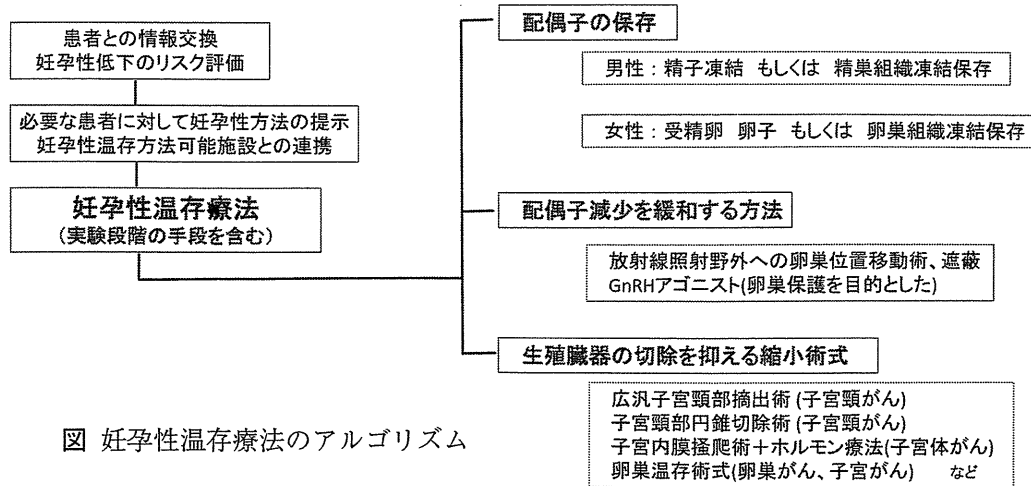


図 妊孕性温存療法のアルゴリズム

ることは容易ではない。その中でも、アルキル化剤は性腺機能障害を起こす頻度が高いことが知られているため注意が必要である。男性において、アルキル化剤を含むレジメンにより90-100%で一時的もしくは永続的な無精子症が引き起こされるが、非アルキル化剤では約1/3程度が無精子症となるがほぼ全例で回復するとされている⁵⁾。

一般的に精子形成は約64日間を要し、抗がん剤による障害は精祖細胞が最も受けやすい。そのため治療から約2-3か月経過すると精子濃度、運動率、正常形態率は減少するが、精祖細胞の障害が軽度であれば、生殖機能は1-3年かけて回復することとなる⁶⁾。

女性においても、アルキル化剤は強い卵巣毒性を有し、用量依存性に卵子を障害することが知られている。アルキル化剤投与群は、非投与群と比較すると卵巣機能障害を起こすリスクが4.52倍になると報告されている⁷⁾。抗がん剤は、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など直接的作用の他に、原始卵胞の発育抑制因子を減少させ、胞状卵胞へのリクルートを促進することにより卵巣機能低下をもたらすとされている⁸⁾。

2. 妊孕性温存療法

がん治療による生殖機能障害の程度は様々で

あり、元々の生殖機能も患者により大きなばらつきがある。よって、がん治療の内容によっては治療後の不妊症を危惧する必要のない患者も多数存在する。しかしながら、性腺機能障害の程度をがん治療開始前に正確に推測することは困難であり、治療期間による加齢的な妊娠率低下も考慮し、患者ごとに妊孕性温存療法の施行を検討するべきである。

妊孕性温存療法は、①配偶子を体外で保存する、②配偶子の減少を緩和する、③生殖臓器の切除を抑える縮小術式などがあげられる。妊孕性温存療法のアルゴリズムを図に示す。本稿では、原疾患の治療へ与える影響が少なく、妊孕性温存療法の柱となっている①を中心に述べる。

1) 精子凍結保存

ヒト精子の凍結保存は1953年に報告されて以来、広く普及した一般的な手法である。日本生殖医学会は2003年9月に、『医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結に関する見解』を公表しており、ガイドラインに沿ってがん治療開始前に精子凍結施行を考慮すべきである。性成熟した男性患者であればマスターベーションによる精子の採取を行う。性成熟前の若年がん患者や性機能障害により射精精子を獲得できない場合は、電気刺激法や精巣内精子回収法を考慮すべきである。しかし現状は、①がん治療後に不妊症となる危険性について、②精子(場合により精巣組織)凍結保存に

よる妊孕性温存について、③がん治療後の顕微授精を用いた妊娠方法などに関する正確なインフォームドコンセントが行われない事例が多数存在している。ほとんどの男性がん患者は精子の凍結保存が可能であるが、実際には一部の患者しか精子凍結保存は行われていない⁹⁾。これは、患者あるいは医療者の精子凍結保存に関する認識不足を反映しており、またがん治療開始前に相談することが可能な男性専門の生殖医学研究施設が不足している点もその要因の一つである。精子凍結保存は、時間を要さず、非侵襲的かつ妊娠率を下げない方法であることから、思春期以降の若年男性がん患者には精子凍結を全例で勧める事が肝要であると考えられる。

2) 受精卵, 卵子凍結保存

受精卵凍結は生殖補助医療において安全性、有用性がすでに確立しており、既婚者に対する妊孕性温存療法として第一選択となる技術である。日本産科婦人科学会の報告によると、本邦において体外受精・胚移植による年間出産数は37,000人を超え、そのうち約27,000人は凍結胚を使用しており、多くの不妊症患者がこの技術により出産に至っている。ASRM (American Society for Reproductive Medicine: 米国生殖医学会) や ASCO のガイドラインのなかでも早くから推奨されており、実施可能な施設も多い。

一方で、未受精卵子凍結・融解後の挙児獲得例は、1986年にChenにより初めて報告された¹⁰⁾。受精卵凍結と比較すると、①廃棄される可能性が少ない(夫の離婚、死別後は廃棄が原則)、②廃棄に伴う倫理的問題が少ない、③未婚でも施行可能であり小児・思春期ならびに若年女性にとって利点が多い妊孕性温存法である。未受精卵子は凍結保護剤の浸透性の低さから、凍結・融解のステップで障害を受けやすく、融解後の生存率、妊娠率の低さが指摘されていた。しかし、昨今の技術の向上により大幅に改善されてきている。ランダム化された17報告に対するメタ解析によると、凍結卵子は新

鮮卵子と比較して妊娠継続率は有意に低下したが(odds ratio:0.74, 95%CI:0.61-0.89)、受精率、分割率、臨床妊娠率は統計学的有意差を認めなかったとしている¹¹⁾。このように融解卵子の成績向上により、2012年の米国生殖医学会(ASRM)の見解では『未受精卵子凍結は、もはや試験的ではない技術』となり、2013年5月米国臨床腫瘍学会(ASCO)でも同様の見解が示されている。しかし、がん治療開始まで時間的猶予のない患者には過排卵刺激方法の工夫が必要であるとともに、経腔的操作が必要となるため小児がん患者には適応とならないことが多い。

3) 卵巣組織凍結保存

卵巣組織の凍結保存は、受精卵凍結や卵子凍結と比べ、①卵子を多く保存できる、②月経周期に関係なく短期間で施行できる、③経腔操作の難しい小児がん患者にも適応できる、④生着卵巣組織からのエストロゲン分泌によるホルモン補充ができるというメリットがあり、妊孕性の温存だけでなく卵巣欠落症状の改善やエストロゲン低下による心血管系障害の予防や骨密度低下を緩和することができる可能性も有している。

卵巣組織凍結保存後の出産は、2004年にベルギーのDonnezらより初めて報告された¹²⁾。以降、実施可能施設も徐々に増え、出産報告も複数されている。しかし問題点として、凍結卵巣組織内に腫瘍細胞が存在した場合、卵巣融解時に体内へがん細胞を移植してしまう可能性があり、適応疾患についての考慮と、患者への十分な説明が必要である(表3)¹³⁾。

欧米では卵巣組織凍結・移植は新しい技術ではあるが、既に臨床応用されるべき一般的な技術の一つであると認識されている。本邦においても、2014年6月に日本産科婦人科学会は「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」を以下の様に示している。「悪性腫瘍などに罹患した女性に対し治療を行うことにより、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、

表3 癌種別卵巣転移リスク分類

高リスク	中等度リスク	低リスク
白血病	乳癌 stageIV	乳癌 stage I ~ II
神経芽細胞腫	浸潤性小葉癌	浸潤性乳管癌
パーキットリンパ腫	結腸癌	子宮頸部扁平上皮癌
	子宮頸部腺癌	ホジキンリンパ腫
	非ホジキンリンパ腫	横紋筋肉腫
	ユーイング肉腫	ウィルムス腫瘍

女性本人の意思に基づき、未受精卵子を凍結保存することが検討される。卵巣組織凍結もこの見解を準用する¹⁴⁾。

卵巣組織凍結は妊孕性温存療法として大きな利点を有しているが、凍結方法が統一されていない、融解後の至適移植部位の検討など、今後の技術的な発展とともに、安全性の確保、ならびにアウトカムの正確な検討が重要な課題であると考えられる。

おわりに

がん治療施設においては、生殖補助医療が実施されていない場合、妊孕性温存に関する対応を施設内で完結することは困難である。がん治療医は原疾患の治療を進め、生命を救うという最重要課題を背負うため、そのうえ生殖医療の内容、背景、実施可能施設に関する新しい知識を維持することは難しいと思われる。そのため妊孕性温存療法についての情報提供に消極的となりがちであるが、がん治療において配偶子凍結保存などの妊孕性温存療法の提示は患者によっては不可欠な事象となってきている。がん治療の切迫性や、患者個々の考え方（心情）、社会的背景などから、最終的に妊孕性温存療法を施行しない患者も少なくない。しかしながら、情報提供も受けずに、妊孕性が消失する事態だけは避けなければいけない。

文 献

- 1) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and, End, Results Program. <http://seer.cancer.gov/>
- 2) Loren AW, Mangu PB, *et al.*: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31 (19) :2500-2508
- 3) Meistrich ML, *et al.*: Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril.* 2013;100 (5) :1180-1186.
- 4) Wallace WH, Thomson AB, *et al.*: Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62 (3) :738-744.
- 5) Marleen AE, *et al.*: Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2010;28:168-179.
- 6) Loredana Gandini, *et al.*: Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Human Reproduction* 2006;21:2882-2889.
- 7) Meirou D, *et al.*: Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;169 (1-2) :123-31.
- 8) 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.
- 9) Woodruff TK, *et al.*: The Oncofertility Consortium: addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:466-475.
- 10) Chen C, *et al.*: Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet.* 1986;19:884-886.
- 11) Neelam Potdar, Tarek A Gelbaya, *et al.*: Oocyte vitrification in the 21st century and post-warming fertility outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 2014.1-18.
- 12) Donnez J, *et al.*: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.*2004;364:1405-1410.
- 13) Dolmans MM, Jadoul P, *et al.*: A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.*2013;30: 305-314.
- 14) 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. *日本産科婦人科学会誌* 66 巻1号.2014年

腫瘍・生殖医学

胚凍結・卵子凍結・卵巣凍結の 適応と注意点

岩端 秀之 鈴木 直

- 妊孕性温存療法の種類とそれぞれの特徴、および適応
- 治療を行う前に説明すべき注意点

はじめに

がん患者の罹患率は近年増加傾向を示しているが、悪性腫瘍に対する手術療法、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の進歩や診断方法の改良に伴い、多くの患者が「がん」を克服するようになってきている。そのなかでも、小児がん患者（0～15歳未満）やAYA（adolescent and young adult；15～39歳）世代のがん患者、いわゆる若年がん患者の5年生存率は80%以上に達している¹⁾。

本邦においても2015年の時点で小児がん患者（0～14歳）の10年相対生存率は女性79.3%、15～29歳のがん患者の10年相対生存率は女性75.3%²⁾と、がん治療後に長期間の生存が見込める若年がん患者は年々増加している。そのなかで、一部の患者でそれらの治療によって原疾患は寛解するも、卵巣機能の低下が医原性に起こり、閉経の早期発来や妊孕性の消失などをきたす可能性がある。これまでは妊孕性消失などによる女性としてのquality of life (QOL)の低下に対する十分な対策がなく、がん治療終了後に初めて妊娠が困難であることを知る場合も少なくなかった。

現在、がん患者の“survivorship”や“QOLの向上”という観点から、妊孕性消失を回避するための方法として、集学的治療開始前の妊孕性温存療法がある。がんと診断されて、治療が開始されるまでの短期間において、的確なタイミングでの情報提供と安全な妊

いわはた ひでゆき, すずき なお: 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 (〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1)

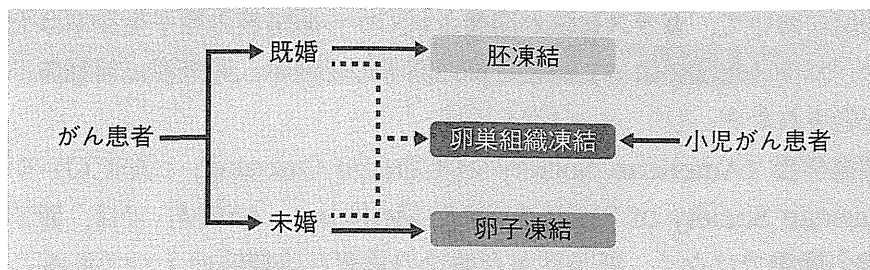


図1 妊孕性温存療法の方法と社会的適応

孕性温存により患者の選択の幅は広がり、治療中、治療後の大きな希望となりうる。2014年4月に日本産科婦人科学会は「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」を示した³⁾。そのなかで妊孕性温存療法は「女性本人の意思に基づき」と明記されている。がんの診断から治療までの短い期間で患者本人は「がん」という病気、またその治療に対して理解を深め、意思決定をしなければならない。医療者側にとっても的確な情報提供をする責務があり、それができなければ、情報提供自体が意思決定時の混乱を招き、がん治療後の後悔につながる可能性がある⁴⁾。それらは膠原病などの良性疾患に対して性腺毒性を有する医療介入が必要である場合にも同様である。

妊孕性温存療法は女性において、「胚凍結」「卵子凍結」「卵巣組織凍結」の3つの方法が挙げられる。われわれはそれぞれの方法の長所・短所、さらに医学的または社会的背景から適応と注意点を十分に理解し、生殖医療が万能ではないことも含め、患者に対して、正確な情報を提供する必要がある。以下にそれぞれの特徴とそれに合わせた適応、それぞれの注意点に関して述べた。

妊孕性温存療法について

まず、妊孕性温存治療を行ったからといって、確実に妊娠できるわけではないことを前提に患者へ説明する必要がある。

がん罹患患者の社会的背景において、既婚であれば胚凍結、未婚であれば卵子凍結が選択される。しかし、現段階では実験的だが、月経未発来の小児がん患者やがん治療開始まで卵胞発育の時間が確保できない場合は卵巣組織凍結を考慮する必要がある(図1)。

それぞれの特徴と注意点を以下に挙げた。

胚凍結・卵子凍結

胚凍結は生殖補助医療(ART)のなかで妊娠率・安全性が最も確立された方法であり、既婚者に対してはまず、第一に選択される方法である。

しかし、倫理面から婚姻が前提の治療法であるため通常の不妊治療とは異なり、がんの治療期間が長期にわたることも多く、がん治療中に離婚となるカップルが出現する可能性がある。もし、離婚が成立した場合には当時凍結を行った胚を使用することはできないことも事前に説明しておくべきであると考えられる。

次に卵子凍結において、ガラス化法が開発されてから融解後の卵子生存率は大幅な改善が認められ⁵⁾、ガラス化法によって凍結された卵子の受精率、妊娠率は新鮮卵子とほぼ同等であると報告された⁶⁾。

米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) や米国生殖医学会 (American Society of Reproductive Medicine : ASRM) では、卵子凍結はもはや臨床試験の段階ではなく、妊孕性温存療法の重要な治療法の1つであることが示唆されている^{7, 8)}。また、36歳未満において卵子1個あたりの生児獲得率は4~5%とも報告されており⁸⁾、これは1児を得るには20~25個の卵をガラス化法にて凍結保存しておく必要があることを意味している⁹⁾。そのため、治療前にできる限り多くの卵子の凍結保存が要される。

これらの妊孕性温存療法の問題点としてがん治療開始までの猶予期間が挙げられる。自然周期においても調節刺激周期においても、採卵までに約2~3週間の期間が必要となるため、月経周期によっては原疾患の治療を遅らせてしまう可能性がある。そのため、近年はランダムスタートという新たな卵巣刺激法が提案されている。これは卵巣刺激の開始時期を月経3日目に限らないとする方法で、通常月経3日目から卵巣刺激を開始した群と、それ以外の卵胞期または黄体期の時期から刺激を開始した群での体外受精の成績を比較した結果、卵胞期または黄体期の刺激開始群で刺激日数が約1~2日増加、hMG使用量が増加したこと以外は採卵数、成熟卵数、受精率に明らかな相違はなかったと報告されている¹⁰⁾。

また調節刺激周期では血中エストラジオール (E_2) 値の異常上昇が起こる可能性があり、そのことがホルモン感受性がんに対して悪影響を及ぼすのか否かはいまだ議論の渦中にある。その懸念に対しては、卵胞が成熟し、顆粒膜細胞から E_2 を多量に産生する以前に採卵を行い、未熟卵を体外にて培養、成熟させ、体外受精を行う未熟卵体外成熟法 (*in vitro* maturation : IVM) や、主に顆粒膜細胞にてアンドロゲンから E_2 へ変換するアロマトラーゼ酵素の働きを阻害し、血中 E_2 の上昇を抑えるアロマトラーゼ阻害薬を卵巣刺激と併用することが挙げられる。IVM法では卵巣刺激は少量または不要であること、ランダムスタート法と同様に月経周期の制限が少ないことが利点として挙げられるが、通常体外受精の成績にはいまだに及んでいない¹¹⁾。また、アロマトラーゼ阻害薬についてホルモン感受性乳がんに対し、アロマトラーゼ阻害薬を併用した卵巣刺激群と併用しない卵巣刺激群を比較し、約2年間の追跡調査では無再発生存率に差は認められなかったと報告されている¹²⁾。しかし、その他のがん種やそれ以上の予後についての報告はなく、さらなる検討が必要である。また、アロマトラーゼ阻害薬は排卵誘発での保険適応はなく、使用に際しては患者への十分な説明が必要となる。当学では2015年1月より院内倫理委員会の承認を得て、「若年乳がん患者の卵子・胚凍結におけるアロマトラーゼ阻害薬を用いた卵巣刺激周期の安全性と有効性に関する検証」を臨床研究として開始している。

卵巣組織凍結

卵巣組織凍結は1997年にDonnezら¹³⁾によってヒトへ臨床応用されるようになり、

表1 卵巣組織へのがん細胞混入のリスク分類

	高リスク	中等度リスク	低リスク
Rosendahl ら ¹⁶⁾	白血病	消化器がん	ホジキンリンパ腫 非ホジキンリンパ腫 乳がん 骨・軟骨肉腫 婦人科がん
Dolman ら ¹⁷⁾	白血病 神経芽細胞腫 パーキットリンパ腫	乳がん stage IV (浸潤小葉がん) 結腸がん 子宮頸部腺がん 非ホジキンリンパ腫 ユーイング肉腫	乳がん stage I～II (乳管がん) 子宮頸部扁平上皮がん ホジキンリンパ腫 骨肉腫 ウィルムス腫瘍 横紋筋肉腫

2004年同グループにより凍結卵巣組織を用いて自家移植を行い、初の出産例が報告された。それ以来24例の出生例が報告されている¹⁴⁾。

卵巣組織凍結を行う利点として、

- ①胚・卵子凍結よりもより多くの卵細胞を保存することが可能である
 - ②月経周期に制限されない
 - ③がん治療後、卵巣移植をすることによって治療によって生じた卵巣機能欠落症状を改善できる可能性、特に思春期以前の小児例ではそれによって初経や二次性徴の発来を望める
- などが挙げられる。

診断後ただちにがん治療が必要な症例や、卵巣刺激を行う必要がないためホルモン感受性のあるがん種ではよい適応となる。また、思春期以前の女兒にとってはこの方法が唯一の妊孕性温存療法となる¹⁵⁾。

年齢に関しては現在明確な基準はなく、当院では悪性腫瘍における卵巣組織凍結において、加齢に伴う卵巣機能低下を考慮し、凍結上限を41歳、母体の安全性を考慮し、移植上限を46歳と設定している。

卵巣組織凍結の一番の問題点は微小残存がん病巣 (minimal residual disease : MRD) の存在である。卵巣組織にがん細胞が混入していると、卵巣を移植するときに同時にがん細胞も体内に戻ってしまうことになり、再発のリスクを上昇させる可能性がある。MRDの混入のリスクはがん種に依存するとされており、これまでの報告について表1にまとめた^{16, 17)}。両報告において白血病でのがん細胞の卵巣移入は高リスクとされており、当院においても白血病は卵巣凍結の適応から除外している。

おわりに

がん種によっては、患者は「がん」と診断されてから、治療を開始するまでの期間がき

わめて短時間であることも少なくない。特に若年がん患者においては自分がまだ病気のことを受け入れることができないままがんに対する治療が始まり、未来に大きな不安を抱えることがあるということは容易に想像できる¹⁸⁾。

そのようななかで、がん治療開始までの短期間で原疾患の治療に関して、また原疾患寛解後の妊娠・出産やそれに伴う自身の生活に関してなど、未来の自分を想像し、それと向き合って「妊孕性温存療法」を希望するか否かを決定しなければならない。説明の仕方によっては過度の期待をさせてしまう、またはいたずらに将来の不安を大きくしてしまう可能性もあると考えられる。そのため、前もって「生殖医療の限界」と「原疾患の治療が優先となること」を説明したうえで、原疾患専門医や医師のみでなく、看護師やカウンセラーなどのコメディカルとも密に連携を取り、これからのがん治療に希望をもって臨めるようにサポートをしていくことが重要であると考えられる。

● 文献

- 1) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and, End, Results Program. <http://seer.cancer.gov/>
- 2) 国立研究開発法人 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. <http://ganjoho.jp/public/statistics/>
- 3) 日本産婦人科学会：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
- 4) Bastings L, et al : Deciding about fertility preservation after specialist counselling. Hum Reprod 29 : 1721-1729, 2014
- 5) Palao E, et al : Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Fertil Steril 102 : 90-95, 2014
- 6) 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
- 7) 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
- 8) The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation : a guideline. Fertil Steril 99 : 37-43, 2013
- 9) Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology (SART) ; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) : Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation : a Practice Committee opinion. Fertil Steril 90 : S134-135, 2008
- 10) ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, et al : Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod 27 : 1231-1237, 2012
- 11) Cakman H, et al : Effective method for emergency fertility preservation : random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 100 : 1673-1680, 2013
- 12) Son WY, et al : Laboratory and embryological aspects of hCG-primed in vitro maturation cycles for patients with polycystic ovaries. Human Reproduction Update 16 : 675-689, 2010
- 13) 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
- 14) Donnez J, et al : Live birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 364 : 1405-1410, 2004
- 15) 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 99 : 1503-1513, 2013
- 16) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine : Ovarian tissue cryopreservation : a committee opinion. Fertil Steril 101 : 1237-1243, 2014
- 17) 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
- 18) Dolmans MM, et al : Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. Fertil Steril 99 : 1514-1522, 2013
- 19) Nilsson J, et al : 'Will I be able to have a baby?' Results from online focus group discussions with childhood cancer survivors in Sweden. Hum Reprod 29 : 1721-1729, 2014

Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients

K. Suzuki*, T. Shin, Y. Shimomura, T. Iwahata, and H. Okada

Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan

*Correspondence address. Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50, Minamikoshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan. Tel: +81-48-965-1111; Fax: +81-48-965-8927; E-mail: suzukike@dokkyomed.ac.jp

Submitted on February 2, 2015; resubmitted on September 5, 2015; accepted on September 14, 2015

STUDY QUESTION: What are the factors that might indicate a greater likelihood of success in oncologic testicular sperm extraction (onco-TESE)?

SUMMARY ANSWER: Smaller tumor diameter and greater noncancerous testicular tissue width (NCTW) are positive predictors of spermatogenesis in patients with testicular germ cell tumors (TGCTs).

WHAT IS KNOWN ALREADY: Onco-TESE is a key modality for fertility preservation in cases of inadequate pretreatment sperm collection and azoospermic men with testicular cancer. TGCTs are known to reduce sperm quality such that ~10% of these patients are azoospermic, making surgical TESE at the same time as orchiectomy their only means of fertility preservation.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: This study is a retrospective analysis performed in a single university hospital from 2002 to 2014.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: Participants were 102 male patients (104 testes) who underwent inguinal orchiectomy and were diagnosed with a germinoma. In each specimen, the Johnsen Score Count (JSC) in seminiferous tubules at each established distance from the tumor margin (1, 2.5, 5, 7.5, 10 and 12.5 mm) was determined. We analyzed the relations between age, tumor histopathologic type, tumor size (maximum diameter), distance from the tumor, non-tumor tissue width and JSC.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: The 104 specimens consisted of 78 seminomas and 26 non-seminomatous TGCTs. The mean \pm SD JSC was 4.7 ± 2.4 in seminomas and 3.9 ± 2.5 in non-seminomatous germ cell tumors, with no significant difference between the two subtypes. Single regression analysis showed that tumor diameter was significantly negatively correlated with spermatogenesis ($RC = -0.422, P < 0.001$). Multiple linear regression analysis also showed that tumor diameter had a negative influence on spermatogenesis ($RC = -0.437, P < 0.001$). The greater the distance the seminiferous tubules from the tumor, the better the preservation of spermatogenesis. Mature spermatozoa were identified in 93.0% of patients with a NCTW ≥ 7.5 mm and in 41.3% of those with NCTW < 7.5 mm ($P < 0.001$).

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: Study data were obtained retrospectively, which might have affected the quality of data. We were unable to compare spermatogenesis determined using preoperative seminograms with that determined histopathologically. It was not possible to evaluate spermatogenesis in the total volume of noncancerous testicular tissue.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: When Onco-TESE is conducted at sites distant from tumors, the rate of sperm extraction is high and contamination by tumor cells can be prevented. By measuring non-testicular cancerous margin before the operation, the possibility of sperm extraction can be predicted and biopsy of the contralateral testis can be considered based on the results.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S): none.

TRIAL REGISTRATION NUMBER: none.

Key words: seminiferous tubules / spermatogenesis / testicular germ cell tumor / testicular sperm extraction / infertility

Introduction

Generally, testicular germ cell tumors (TGCTs) occur more frequently in patients of reproductive age. Therefore, their influence on spermatogenesis

is an important consideration. Patients with TGCTs have a comparatively high survival rate and radical cure is possible, but post-operative chemotherapy and radiotherapy significantly reduce fertility, sometimes permanently (Meseguer *et al.*, 2003; Dohle, 2010). Previous reports

indicate that it is difficult to predict whether spermatogenesis will recover to the preoperative level after chemotherapy and radiotherapy (Gandini et al., 2006). Additionally, in a study involving 1158 patients with TGCTs, Rives et al. (2012) reported that the ideal time to perform sperm retrieval in patients with TGCTs was preoperatively, because the sperm concentration was the most favorable before inguinal orchiectomy. Based on this, preoperative examination of the semen is crucial and preoperative semen cryopreservation is highly recommended. However, previous studies report that azoospermia has been observed in 10–15% of patients with TGCTs during preoperative semen analysis and 50% or more patients have oligozoospermia (Williams et al., 2009; Fraietta et al., 2010). It is possible to cryopreserve sperm from patients with oligozoospermia but not azoospermia, which is instead an indication for onco-testicular sperm extraction (onco-TESE). This technique involves collection of semen from excised testes following orchiectomy. There have been cases of pregnancy reported following ICSI with sperm collected using onco-TESE (Descombe et al., 2008). Against this background, semen tests should always be conducted preoperatively in patients with TGCTs, and if azoospermia is noted, onco-TESE should be proactively recommended.

However, it will not necessarily be possible to collect semen from all patients using onco-TESE (Schrader et al., 2003). There have been few studies investigating the factors that influence spermatogenesis in patients with TGCTs. If we can elucidate the factors that influence the difficulty of sperm collection during onco-TESE, the findings will be useful for establishing a strategy to allow patients with TGCTs to maintain fertility. Reports that have studied the relation between spermatogenesis in the affected side in patients with TGCTs and three factors—tumor size, tumor markers and tumor tissue type—have shown that the only relevant factor was tumor size (Choy et al., 2013).

In addition, reports have stated that spermatogenesis worsens with increasing proximity to the tumor in the residual normal testicular tissue (Ho et al., 1992), but no reports have investigated the relation between the actual distance from the tumor and spermatogenesis.

In this study, we investigated spermatogenesis and distance from the tumor margin to study whether it is possible to predict which sites offer the highest chances of sperm retrieval on the affected side when performing onco-TESE.

Materials and Methods

Participants

Participants were 102 male patients (104 testes) diagnosed with a TGCT, who underwent inguinal orchiectomy and were diagnosed with a germinoma at Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital between April 2002 and April 2014. The study protocol was approved by the institutional review board and complied with all institutional guidelines of Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital. The written informed consent was obtained from all patients.

Creation of histopathology specimens and evaluation of spermatogenesis

After fixing the excised testes in 10% buffered formalin, slices were cut so as to include the longest cut surface of the tumor and paraffin-embedded specimens were created. These were used to create 5- μ m sections from which histopathology specimens were created after hematoxylin and eosin staining.

TGCT tissue was classified according to the Union for International Cancer Control guidelines. Tumor size was measured using a pair of vernier calipers along the major axis of the tumor. In the case of multiple tumors, the major axis of the largest tumor was used as the representative value.

The Johnsen Score Count (JSC) (Johnsen, 1970) was used to evaluate spermatogenesis. Two individuals (K.S., T.S.) were responsible for the evaluation of spermatogenesis and both were blinded to patient backgrounds. Spermatogenesis was evaluated in 20 testes during the preliminary experiment and the concordance rate was 90% (data not shown). If evaluations were not in concordance, a third individual (H.O.) was included, discussions were conducted and a decision was made in the final evaluation.

The distance from the tumor margin to the seminiferous tubules was measured using a micrometer. The mean JSC value was calculated using 25 or more seminiferous tubules observed in the cross section at each established distance from the tumor margin (1, 2.5, 5, 7.5, 10 and 12.5 mm) to evaluate spermatogenesis at each location. The JSC score was considered 0 in the event the testis was completely replaced by tumor tissue with no residual normal testicular tissue.

We used the median JSC value at each distance from the tumor margin, as described above, as the representative value for spermatogenesis in each patient. The noncancerous testicular tissue width (NCTW) was defined as the distance between the tumor margin and the tunica albuginea, measured by a micrometer.

Statistics

The relation between spermatogenesis and patient age, maximum tumor diameter, and distance from the tumor margin was investigated using multiple regression analysis. Spermatogenesis on the affected side was compared using the Mann–Whitney test between patients in the following groups: age <35 years versus \geq 35 years, seminoma versus non-seminomatous tumors, and NCTW <7.5 mm versus NCTW \geq 7.5 mm.

The presence of spermatogenesis on the affected side in patients aged <35 years was compared with that in patients aged \geq 35 years using the chi-square test. The relationship between spermatogenesis and patient age, maximum tumor diameter, and tissue type was investigated using multiple regression analysis. The Statistical Package for the Social Sciences version 18.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient backgrounds of the 102 individuals (104 testes) in the study are shown in Table I. Table II shows whether the patients desired a baby at the time of diagnosis and whether they had already fathered a child. We obtained the preoperative semen values in seven patients only (Table III). Of these seven patients, spermatozoa were cryopreserved in five for fertility preservation. Tissue type breakdown revealed 78 cases of seminoma and 26 cases of non-seminomatous tumors (19 mixed germ cell tumors, 4 embryonal carcinoma, 1 choriocarcinoma, 1 yolk sac tumor, and 1 teratocarcinoma). In 21 cases, no seminiferous tubules and only tumor was found in the specimen. The mean \pm SD age and the average maximum tumor diameters for these 21 patients were 43.0 ± 9.7 years and 7.88 ± 2.79 cm, while those of the other 83 patients were 37.8 ± 8.8 years and 4.23 ± 1.64 cm, respectively. The average age was significantly higher ($P = 0.032$) and the maximum tumor diameter significantly larger ($P < 0.0001$) in the 21 patients without seminiferous tubules versus those with seminiferous tubules. In this study we excluded these 21 cases and we used the remaining 83