

cases for regression analysis. Single regression analysis showed that maximum tumor diameter but not age was significantly negatively correlated with spermatogenesis (age: regression coefficient [RC] = -0.017 , $P = 0.37$, Fig. 1; maximum diameter: RC = -0.422 , $P < 0.001$, Fig. 2).

Spermatogenesis in the testes on the affected side in patients aged <35 years was evaluated as a JSC score of 4.9 ± 2.0 (mean \pm SD), which was significantly higher than the JSC score of 3.5 ± 2.6 ($P = 0.031$) for those aged ≥ 35 years. Spermatozoa were more frequently observed in patients aged <35 years (74%) than in those aged ≥ 35 years (44%; $P = 0.024$). Table IV shows the data for the

Table I Characteristics of patients with germ cell testicular cancers.

	Seminoma (n = 26)	Non-seminoma (n = 78)
Age (years)		
Mean \pm SD	40.1 \pm 9.2	34.2 \pm 7.3
Range	20–62	22–48
Maximum diameter (cm)		
Mean \pm SD	7.14 \pm 1.91	6.63 \pm 3.02
Range	4.0–2.0	3.3–14.0
Location		
Left	11	37
Right	12	40
Bilateral	3	1

Table II Desire for a baby at time of diagnosis and whether the patients had already fathered a child.

		Desire for a baby	
		Yes	No
Already fathered a child	Yes	12	49
	No	30	11

Table III Preoperative semen values obtained from seven patients in the study.

Case	Age (years)	Pathology	Maximum diameter (cm)	JSC (average)	Vol (ml)	Cons ($\times 10^6$ /ml)	Mo (%)	Malformation rate (%)
1	40	Seminoma	10	2	5.3	8	50	<15
2	30	Seminoma	4.2	6.9	6.5	52	54	<15
3	34	Seminoma	7.5	5.5	1.2	11	80	19
4	29	Seminoma	5	2	4.6	27	70	17
5	57	Seminoma	2.1	5.8	3.3	1	10	15
6	33	Seminoma	3.4	7.8	4.6	7	50	<15
7	31	Seminoma	5.2	3.6	2.9	1	15	<15

JSC, Johnsen's score count; Vol, volume; Cons, concentration; Mo, motility.

two groups separated by age. We found no significant difference in spermatogenesis (JSC) between seminoma (4.7 ± 2.4) and non-seminomatous tumors (3.9 ± 2.5). Multiple regression analysis showed that tumor diameter had a negative influence on spermatogenesis (RC = -0.437 , $P < 0.001$), but age and tissue type had no significant influence.

In terms of the distance from the tumor margin and spermatogenesis, spermatogenesis was maintained to a greater degree in the seminiferous tubules that were more distant from the tumor (Fig. 3). Spermatozoa were observed in 93% ($n = 30$) of patients when NCTW was 7.5 mm or greater, but was seen in only 41% ($n = 74$) of patients when NCTW was less than 7.5 mm ($P < 0.001$).

Discussion

Due to advances in multidisciplinary healthcare, TGCTs have become curable, and maintaining fertility presents a challenge for cancer survivors (Ginsberg, 2011). If spermatozoa are observed in the semen preoperatively, it should ideally be cryopreserved for preservation of fertility (Loren et al., 2013). However, if preoperative azoospermia precludes sperm retrieval, then onco-TESE (Schrader et al., 2003; Descombe et al., 2008), which is the collection of sperm from the excised testes at the time of surgery, should be performed. At this time, knowing which sites in the testes to search preferentially is important for ensuring a maximum sperm retrieval rate.

For this reason, we investigated spermatogenesis-influencing factors on the affected side in 102 TGCT patients. First, we examined spermatogenesis using three parameters; namely, patient age, tumor tissue type, and maximum tumor diameter, and then investigated the relation between spermatogenesis and distance from the tumor margin, NCTW, and the presence of spermatogenesis.

The results of this study show no correlation between tumor tissue type (seminoma/ non-seminomatous tumors) and spermatogenesis. The results of a study by Rives et al. involving 1158 TGCT patients indicated that sperm concentration was lower in patients with seminomas than in patients with non-seminomatous tumors (Rives et al., 2012), but no statistically significant difference due to tissue type was observed in our study.

The negative effect of female age on fertility is well known. Meanwhile, the effect of age on male fertility has been controversial. Okada and his

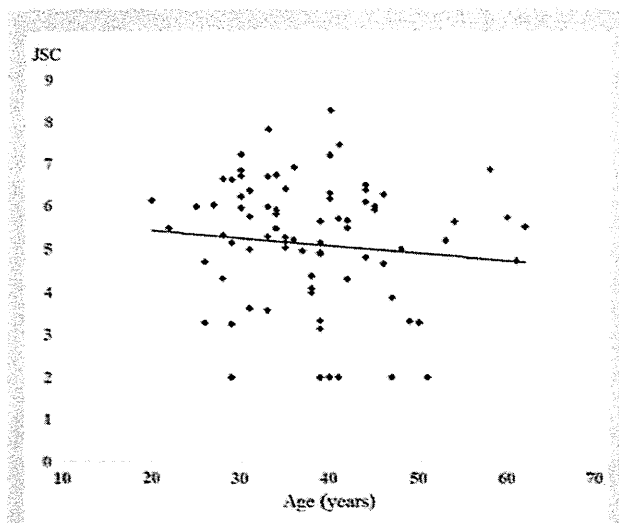


Figure 1 Influence of age on spermatogenesis, assessed by Johnsen score count (JSC). Single linear regression was performed. Age was not associated with spermatogenesis in tumor-bearing testes ($P = 0.37$, regression coefficient $RC = -0.017$) ($n = 83$).

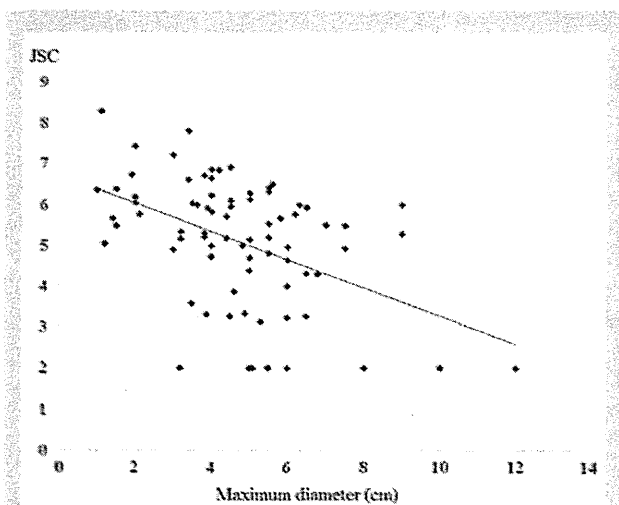


Figure 2 Influence of tumor size on spermatogenesis assessed by JSC. Single linear regression was performed. Tumor size was negatively associated with spermatogenesis in the tumor-bearing testes ($P < 0.001$, $RC = -0.422$) ($n = 83$).

colleagues previously reported that in azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome, the percentage of successful recovery of spermatozoa decreased after the age of 35 years (Okada et al., 2005). This fact suggested a negative effect of male age on fertility. In this study, we separated the patients based on the cut off age of 35 years, the age when a woman's fertility starts to decrease (Maheshwari et al., 2008). Spermatogenesis was significantly higher and spermatozoa were observed significantly more frequently in patients aged <35 years, compared with those ≥ 35 years.

Table IV Characteristics of the two patient groups according to age.

	<35 years (n = 41)	≥ 35 years (n = 61)
Mean \pm SD (years)	30.3 \pm 3.7	43.7 \pm 8.9
Maximum diameter (cm)	6.3 \pm 1.9	7.5 \pm 2.9
Location		
Left	17	31
Right	22	28
Bilateral	2	2
Married		
Yes	21	51
No	20	10
Already fathered a child		
Yes	16	44
No	25	17
Desire for a baby	32/41 (78%)	13/61 (21%)

Choy et al. reported that maximum tumor diameter had a significant negative influence on spermatogenesis in their study of 77 patients (Choy et al., 2013) and Delouya et al. reported a moderately negative correlation between tumor volume and spermatogenesis in their study of 77 patients (Delouya et al., 2010). Similar to these past studies, multiple linear regression analysis in our study indicated that maximum tumor diameter had a significant negative influence on spermatogenesis.

When we investigated the distance from the tumor margins and spermatogenesis, we found that spermatogenesis increased with distance from the tumor margins. In addition, spermatozoa were observed in 93% of patients when NCTW was ≥ 7.5 mm, but sperm was observed significantly less often (41%) when patients' NCTW was < 7.5 mm. Based on these findings, spermatogenesis on the affected side in patients with TGCTs is more likely to be maintained in the seminiferous tubules that are farther from the tumor and spermatozoa are more likely to be present when the NCTW is higher. Ho et al. also reported that spermatogenesis worsened in the seminiferous tubules surrounding the tumor in an investigation of 28 TGCT patients (Ho et al., 1992). NCTW is highly dependent on size, location and shape of the tumor. Unfortunately, we could not analyze the location and shape of the tumor in this retrospective study. Table V shows the information about tumor diameter and proportion relative to the whole testis in patients with NCTW < 7.5 mm and in those with NCTW ≥ 7.5 mm. Imaging evaluation of the residual testicular tissue using ultrasound of the testes or magnetic resonance imaging may become an effective preoperative step for predicting the results of sperm retrieval during onco-TESE.

To date, Haddad et al. have mentioned tumor toxicity, high temperature, mass effect, and paracrine effects (interleukin-1, interferon- γ , leukemia-inhibiting factor) as factors affecting testicular tissue with residual tumor (Haddad et al., 2014). In our study, there was no additional investigation of these factors, but we have begun experimentation in animal models to elucidate the mechanism of this spermatogenic dysfunction.

Surgically recovering spermatozoa from the contralateral testis is an alternative method for fertility preservation in unilateral testicular

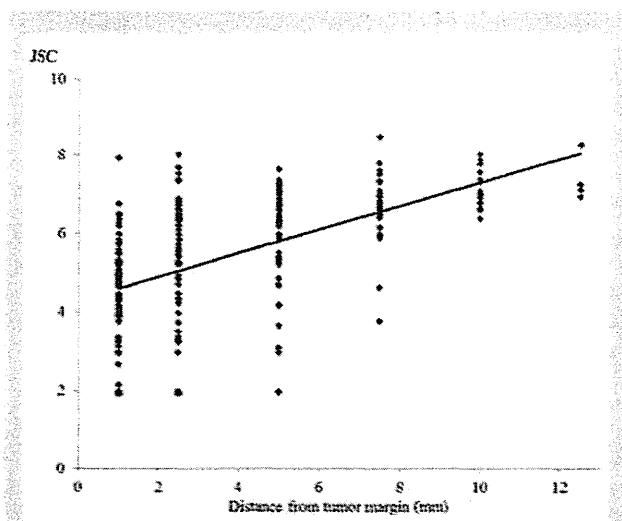


Figure 3 The average JSC in terms of the distance from the tumor margin. The average JSC in the seminiferous tubules at 1, 2.5, 5, 7.5, 10, and 12.5 mm distance from tumor margin. The farther from the tumor seminiferous tubules were located, the better the preservation of spermatogenesis ($n = 83$).

Table V Tumor diameter and proportion relative to the whole testis in patients according to noncancerous testicular tissue width (NCTW).

	NCTW (mm)	
	<7.5 (N = 74)	≥7.5 (N = 30)
Maximum diameter (cm)	3.28 ± 2.45	6.05 ± 1.02
Tumor proportion (%)	72.8 ± 17.1	58.4 ± 15.6

cancer patients. Some of the recovered spermatozoa from the ipsilateral testis may have been affected by the biochemical malignant environment, or they may come from seminiferous tubules with *in situ* carcinoma. Biopsy of the contralateral testis and recovering spermatozoa could overcome these problems, and could exclude the presence of a simultaneous carcinoma *in situ*. Sofikitis and his colleagues indicated that autotransplantation of frozen/thawed germ cells isolated from the contralateral healthy testis as a promising method of fertility preservation (Sofikitis *et al.*, 2003). In this procedure, frozen–thawed germ cells from the neoplastic testis can be transplanted back to the rete testis of the contralateral testis after chemotherapy. Semen samples should be evaluated for the presence of spermatozoa several months after transplantation. They suggested that autotransplantation of testicular frozen–thawed germ cells after chemotherapy may represent a means of colonizing the human testis with its own cells, with the overall target of appearance of spermatozoa in the ejaculate. However, we should bear in mind that biopsy of the contralateral testis has the potential risk of post-operative hypogonadism, and it cannot be performed in patients with a single testis.

Limitations of our study include unknown preoperative semen findings in several cases. We were unable to compare spermatogenesis

determined using preoperative semen findings with that determined histopathologically. Furthermore, the evaluation of spermatogenesis involved the use of histopathology specimens that included the largest cut surface of the tumor, so it was not possible to evaluate spermatogenesis in the total volume of noncancerous testicular tissue. When onco-TESE is performed, all of the excised noncancerous testicular tissue is examined in detail using a surgical microscope and sperm collection is attempted, so it is possible that the presence of spermatogenesis detected in the present study was less than it would have been during onco-TESE in practice. Another limitation of this study is that patients with probably normal spermatogenesis were included in this study. When patients have sperm in their ejaculate, sperm cryopreservation would be performed for fertility preservation. Onco-TESE would not be offered for those patients. Only azoospermic or severely oligoastheno-teratozoospermic patients are candidates for onco-TESE. Therefore, a study that limits subjects to those whose seminograms are azoospermic or severely oligoastheno-teratozoospermic would be more preferable for the analysis. Going forward, we believe a prospective study is required to compare the results of sperm retrieval with the results of spermatogenesis determined using histopathology specimens.

Acknowledgements

We acknowledge Ms Chiaki Iwaita and Mrs Keiko Yamamoto for their secretarial work.

Authors' roles

K.S. contributed to study concept and design, acquisition of data and drafting of the manuscript, statistical analysis. T.S. contributed to critical revision of the manuscript for important intellectual content. Y.S. and T.I. conducted analysis and interpretation of data. H.O. conducted supervision.

Funding

No external funding was either sought or obtained for this study.

Conflict of interest

None declared.

References

- Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchiectomy specimens. *Urology* 2013;**81**:288–292.
- Delouya G, Baazeem A, Boman JM, Violette P, Saad F, Zini A. Identification of spermatozoa in archived testicular cancer specimens: implications for bench side sperm retrieval at orchiectomy. *Urology* 2010;**75**:1436–1440.
- Descombe L, Chauleur C, Gentil-Perret A, Aknin-Seifer I, Tostain J, Lévy R. Testicular sperm extraction in a single cancerous testicle in patients with azoospermia: a case report. *Fertil Steril* 2008;**90**:443.e1–443.e4.
- Dohle GR. Male infertility in cancer patients: review of the literature. *Int J Urol* 2010;**17**:327–331.
- Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cedenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2010;**94**:2107–2112.

- Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropulos P, Lenzi A. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006;**21**:2882–2889.
- Ginsberg JP. Educational paper: the effect of cancer on fertility, the assessment of fertility and fertility preservation for pediatric patients. *Eur J Pediatr* 2011;**6**:703–708.
- Haddad N, Al-Rabeeh K, Onerheim R, Zini A. Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. *Fertil Steril* 2014;**101**:956–959.
- Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992;**148**:821–825.
- Johnsen SG. Testicular biopsy score count— a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;**1**:2–25.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;**31**:2500–2510.
- Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;**23**:538–542.
- Meseguer M, Garrido N, Remohí J, Pellicer A, Simón C, Martínez-Jabaloyas JM, Gil-Salom M. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 2003;**18**:1281–1285.
- Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, Koshida M, Horie S. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005;**84**:1662–1664.
- Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, Barthélémy C, Daudin M, Szerman E, Bresson JL 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**:1394–1401.
- Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Schostak M, Miller K. 'Onco-tese': testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* 2003;**61**:421–425.
- Sofikitis N, Kaponis A, Mio Y, Makredimas D, Giannakis D, Yamamoto Y, Kanakas N, Kawamura H, Georgiou J, Schrader M et al. Germ cell transplantation: a review and progress report on ICSI from spermatozoa generated in xenogeneic testes. *Hum Reprod Update* 2003;**9**:291–307.
- Williams DH IV, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009;**181**:736–740.

精巣腫瘍患者の妊孕性

慎 武^{*1} 宮田あかね^{*2} 新井 学^{*1} 岡田 弘^{*1}[*Jpn J Cancer Chemother* 42(3):267-271, March, 2015]

Fertility in Testicular Cancer Patients: Takeshi Shin^{*1}, Akane Miyata^{*2}, Gaku Arai^{*1} and Hiroshi Okada^{*1} (^{*1}Dept. of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, ^{*2}Reproduction Center, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital)

Summary

Testicular cancer (TC) is the most common and curable cancer affecting men of reproductive age. Successful treatment approaches have resulted in longer life expectancy in TC survivors. The most frequently used treatment for TC is a combination of inguinal orchiectomy, and either radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy. In many TC patients, sperm quality is already abnormal and there may even be a lack of viable spermatozoa at the time of diagnosis. Therefore, the effect of cancer treatment on fertility is a potentially significant issue. Fertility preservation in these men has become essential and needs to be discussed prior to the start of cancer treatment. The only currently established fertility preservation method is the cryopreservation of sperm before therapy. For most patients seeking cryopreservation, the semen sample is collected via masturbation. If the patient is unable to ejaculate for any reason, other techniques such as vibratory stimulation and electroejaculation can be performed. In azoospermic or severely oligozoospermic patients, testicular sperm extraction at the time of the inguinal orchiectomy is a useful technique for obtaining spermatozoa before cytotoxic therapy. We herein present an overview of the current topics on fertility in TC patients, including the effects of surgery, chemotherapy, and radiation therapy. We also describe the strategy for fertility preservation in these patients. **Key words:** Fertility, Fertility preservation, Testicular cancer, Testicular sperm extraction, **Corresponding author:** Takeshi Shin, Department of Urology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, 2-1-50 Minamikoshigaya, Koshigaya-city, Saitama 343-8555, Japan

要旨 精巣腫瘍に対する治療の進歩は目覚ましく、多くの症例で治癒が見込まれる。若年者、生殖年齢に多い癌であるため、治癒後のQOLとしての妊孕性温存を念頭に置いた治療戦略が望まれる。精巣腫瘍の治療では手術、放射線療法、化学療法のすべてにおいて男性不妊となるリスクが存在する。妊孕性温存のための確立された唯一の手段は治療前の精子凍結保存である。人工授精のみならず体外受精、顕微授精が可能となった現代において、生存精子の存在は挙児の獲得につながる可能性が高い。精巣腫瘍では診断時からすでに精液所見が悪いことも多々あり、高位精巣摘除術の前に精液検査を施行することが望ましい。そして術前の精液検査にて無精子症や高度乏精子症では、高位精巣摘除術と同時に精巣精子採取術を施行することも考慮する必要がある。精巣腫瘍に限ったことではないが、思春期前の若年男児悪性腫瘍に対する治療において、将来の挙児に向けた妊孕性温存手段を確立することが今後の大きな課題の一つである。

はじめに

精巣腫瘍は20歳台、30歳台の男性に発生する固形癌のなかで、最も頻度が高い癌腫である。米国においては、精巣腫瘍の発生率は過去20年間で安定した増加傾向であることが報告されており¹⁾、北欧のデンマークおよびノルウェーでは実に男性の1%が生涯において精巣腫瘍との診断を受けるとされている^{2,3)}。この増加の背景には

遺伝的、環境的要因があるとされており、兄弟に精巣腫瘍患者がいる者では精巣腫瘍の発症リスクが8~10倍になる。また、精巣腫瘍、停留精巣、尿道下裂、精液所見異常を一括りとしたtesticular dysgenesis syndrome (TDS)という概念も近年注目されている。

精巣腫瘍の治療としては、原則的にまず高位精巣摘除術が施行される。全精巣腫瘍患者の約20%で、高位精巣摘除術後に治癒をめざした化学療法が必要とされてい

*1 獨協医科大学越谷病院・泌尿器科

*2 東京歯科大学市川総合病院・リプロダクションセンター

る⁴⁾。また、高位精巣摘除術後に放射線療法の適応となる場合もある。後腹膜リンパ節転移がある場合、化学療法後も病変が残存し腫瘍マーカーが陰性化していれば後腹膜リンパ節郭清術 (retroperitoneal lymph node dissection: RPLND) が施行される。精巣腫瘍の治療成績は、特にシスプラチンを中心とする化学療法の発展によって飛躍的に向上し、50年前には転移性精巣腫瘍と診断された患者の90%が1年以内に死を迎えていたのに対し、今日では精巣腫瘍と診断された全患者の95%で、転移性病変があったとしても80%で、治療が期待できるようになった⁵⁾。今や精巣腫瘍は治療可能な癌のモデルと認識されており、診断時から治療後のQOLを念頭に置いた治療戦略が必要である。このQOLという観点で鑑みると、精巣腫瘍はいわゆる生殖年齢層に患者が多いことから、妊孕性の温存が常に意識されるべきである。精巣腫瘍患者では、診断時から併発する造精機能障害、両側発生例に対する両側精巣摘除術、放射線療法または化学療法による造精機能障害、RPLNDによる射精障害などが男性不妊のリスクとなり得る。本稿では、精巣腫瘍患者の妊孕性について概説する。

I. 精巣腫瘍と妊孕性

本邦の精巣腫瘍診療ガイドラインでは、両側発生例や精巣摘除後に化学療法もしくは放射線療法施行予定の場合、治療前の精子凍結保存に関する説明が推奨されている⁶⁾。しかしながら、たとえ片側症例で放射線療法や化学療法をする必要のない患者においても、術前の精液検査、精子凍結保存は必須であると考えられる。Rivesらは精巣腫瘍患者1,158名での研究において高位精巣摘除術前の精子濃度が最良であったことから、精巣腫瘍患者では術前が精子採取の最大の機会であることを報告している⁷⁾。また、精巣腫瘍患者の術前精液検査で10~15%に無精子症を認め、50%以上の症例で乏精子症を呈することが報告されている^{8,9)}。これらの事実から、精巣腫瘍自体が造精機能障害の原因となり得ることが予測され、Haddadらは腫瘍が精細管に与える影響として、腫瘍毒性、高温、質量効果 (mass effect)、IL-1やIFN- γ など液性因子のパラクリン効果をあげている¹⁰⁾。

精巣腫瘍は近年、停留精巣、尿道下裂、精液所見異常とともにTDSという病態の一つとみなされている。TDSは遺伝的要因もしくは環境的要因による胎生期の精巣発達不良に起因すると考えられており、Sertoli細胞やLeydig細胞の機能低下を引き起こし、成熟精子数の低下や精巣上皮内腫瘍 (intratubular malignant germ cells: ITMGC) の発生を増加させる¹¹⁻¹³⁾。この点からも、精巣腫瘍となる精巣自体がもとより造精機能低下を来し

ている可能性は十分に考えられ、事実、精巣腫瘍発生前の妊孕能について retrospective に調べた研究では、後に精巣腫瘍と診断された患者群では挙児数が少なく、精液所見が悪いことが示されている¹⁴⁾。また、過去の変量解析によって、男性不妊患者では精巣腫瘍の発生リスクが3倍になることが示されている¹⁵⁾。

II. 両側精巣腫瘍

55歳未満の精巣腫瘍患者29,515名を調査した研究では、同時両側発生 of 精巣腫瘍患者は0.6%であった。そして、片側発生例のうち15年間で対側に発生する累積リスクは1.9%であり、対側発生までの平均期間は63か月であったと報告されている¹⁶⁾。獨協医科大学越谷病院において2002~2013年までに高位精巣摘除術を施行し、胚細胞腫瘍と診断した102症例のうち、両側発生は4例(3.9%)でみられた。このうち1例(0.9%)は両側同時発生であり、残る3例(2.9%)は片側摘除後のfollow up中に対側に発生していた。

両側同時発生であっても異時性であっても、結果的には両側精巣摘除を行うこととなり、術後は当然のことながらテストステロン欠乏を来すため、生涯にわたってのテストステロン補充療法が必要となる。妊孕性温存のためには、もちろん術前に精液検査を行い、精子がいれば凍結保存をする必要がある。術前の精液検査で無精子症の場合は、後述するように高位精巣摘除術と同時の精巣精子採取術 (onco-testicular sperm extraction: onco-TESE) について考慮されるべきである。

III. 精巣腫瘍に対する治療と妊孕性

精巣腫瘍に対する高位精巣摘除術に引き続いて、化学療法や放射線療法あるいはRPLNDを施行する場合は、それぞれの治療による妊孕能低下に注意を払わなければならない。特に放射線療法、化学療法では不可逆的な無精子症となる可能性がある。治療による不妊の可能性について正確に評価し、患者に説明する必要がある。

抗癌剤は造精機能障害を来し、多くは化学療法後50~60日以内で無精子症となる。抗癌剤はまず活発に分裂、増殖する精祖細胞 type B を障害するが、幹細胞として働く精祖細胞 type A が障害されると不可逆的な造精機能障害となる。精巣毒性の強くない薬剤が選択されていれば3か月以内に造精機能は回復する¹⁷⁾が、精巣毒性の強い薬剤が使われると回復が遅延する、もしくは回復しない場合もある¹⁸⁾。不可逆性の無精子症となるリスクは薬剤特異的かつ容量依存性である。一般的に精巣腫瘍に対する化学療法のfirst-lineはシスプラチンを中心とするEP療法もしくはBEP療法である⁶⁾。シスプラチンに

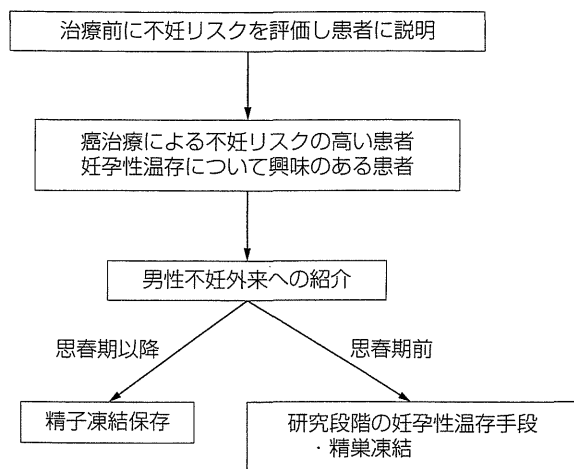


図 1 男性癌患者に対する妊孕性温存評価についてのアルゴリズム (文献²⁷⁾より改変)

は精巣毒性があり、400 mg/m²の総投与量や2~4コースのBEP療法は、治療後無精子症が遷延することがあるとされている¹⁹⁾。また、BEP療法によって精子の染色体異常が増加することが知られており²⁰⁾、さらに、DNA損傷を受けた精子の割合が高くなることも報告されている²¹⁾。

精巣は放射線感受性が最も高い臓器の一つである。精巣のなかでも急速に分裂している精祖細胞が最も放射線感受性が強い。精巣への放射線照射量が多くなるほど障害を受ける胚細胞の種類が増え、造精機能障害となるまでの期間が短くなり、回復までの期間は長期となる。0.8 Gy未達の精巣照射は乏精子症を来し、0.8~2 Gyの照射で一過性の無精子症を、そして2 Gy以上の照射では不可逆性の無精子症を来す場合もある²²⁾。精巣腫瘍の治療で考えられる主な放射線療法は、対側のITMGCに対する精巣照射、セミノーマstage Iに対する傍大動脈領域予防照射、セミノーマstage II Aに対する傍大動脈領域+患側総腸骨動脈領域への照射などがある⁶⁾。ITMGCに対して精巣照射を行った場合、放射線療法後不妊となるだけでなく、単精巣でもあるためLeydig細胞機能不全とテストステロン産生低下を来す²³⁾。また、傍大動脈領域の照射であっても、対側精巣に対する放射線飛散が不妊の原因になると考えられている。しかしながら、精巣腫瘍患者において放射線照射技術の改良に伴い、妊孕性の低下が最小限に抑えられるか、もしくは妊孕性を損なわないことが最近の研究によって示された²⁴⁾。

後腹膜リンパ節転移に対し、化学療法施行後も病巣が残存し腫瘍マーカーが陰性化している場合はRPLNDの適応となる⁶⁾。RPLNDは腰部交感神経叢や下腹神経叢の損傷により、無射精や逆行性射精を引き起こし不妊の原因となることが知られている²⁵⁾。しかしながら、昨今では神経温存手技の発展によって50~85%で術後も射

表 1 マスターベーション不可能な10代男性癌患者に対する電気刺激および精巣精子採取術での精子採取率とTanner段階、年齢との関係 (文献²⁸⁾より改変)

	患者数 (人)	精子採取率 (%)
Tanner 段階		
第二期	3	0
第三期	9	44
第四期	5	80
第五期	13	69
年齢 (歳)		
11~13	10	30
14~16	7	71
17~19	3	69

精機能が保持されるとされている²⁶⁾。

このようにそれぞれの治療において治療後不妊を来すリスクがあるため、治療前から患者にアナウンスしておくことは重要である。

IV. 精巣腫瘍患者での妊孕性温存手段

図1は米国臨床腫瘍学会(ASCO)が提唱する癌患者診療での妊孕性温存のアルゴリズム²⁷⁾を改変したものである。治療前に不妊リスクを評価した後、患者もしくは家族に説明、育児希望がある場合は精子凍結保存をしておくことが最も大切である。繰り返しになるが、精巣腫瘍患者の場合、診断時より造精機能障害を併発していることが多いため、できれば精巣摘除前に精液検査を施行し精子凍結保存をしておくのが望ましい。

通常、思春期以降の精液検査または精子凍結保存のための精液検体はマスターベーションで採取する。しかしながら、年齢によってはマスターベーションをしたことがないという場合や夢精すらしたことがないという場合もあり、陰茎バイブレーター刺激や電気刺激による射精での精液回収の適応となる。それらの方法を用いても射精できない場合は、精巣精子採取術(testicular sperm extraction: TESE)を考慮する。マスターベーションによる精液回収が不可能な11~19歳の癌治療予定者30名に対して精子保存のための電気刺激もしくはTESEを施行した報告によると、18名(60%)で精子採取および凍結保存可能であり、精子採取率とTanner段階との関係をみると表1のように第二期では0%であるのに対し、第三期では44%であった²⁸⁾。この結果から、第二期は思春期の開始とされているが精子採取は難しく、陰茎が肥大しはじめ陰毛の色が濃く硬くなりカールする第三期以降での精子採取を検討するのが妥当かと思われる。

術前の精液検査で無精子症の患者では、射出精液からの精子凍結保存は不可能である。無精子症の場合は、精

表 2 当院における精巣腫瘍に対する化学療法後無精子症での顕微鏡下精巣精子採取術の成績

	患者数 (人)	平均年齢 (歳)	平均 FSH (mIU/mL)	化学療法終了後からの 平均期間 (年)	精子採取 (+)	妊娠 (+)	生児獲得 (+)
精巣腫瘍治療後	21	32 (19~44)	24.7 (8.2~67.3)	5 (1~22)	11 52%	7 33%	6 29%

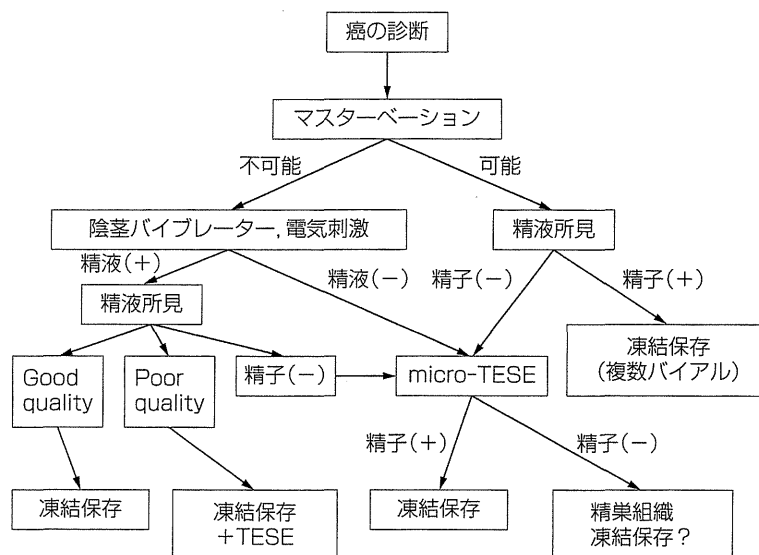


図 2 男性癌患者の妊孕性温存戦略

巣摘除術と同時の精巣精子採取術, いわゆる onco-TESE が選択肢となり得る。「onco-TESE」という言葉は 2003 年に Schrader らが初めて発表しており, 術前精液検査で無精子症の胚細胞腫瘍患者 14 名中 6 名で腫瘍と対側の精巣から精子採取可能, 精巣悪性リンパ腫患者 17 名中 8 名で腫瘍と同側もしくは対側から精子採取可能であったと報告している²⁹⁾。また日本からも, 無精子症もしくは高度乏精子症の精巣胚細胞腫瘍患者 6 名に対して onco-TESE を施行し, 4 名で精子採取可能, そのうち 2 名で妊娠が成立したとの報告がある³⁰⁾。このように精巣腫瘍患者では, 術前精液検査で無精子症の場合のみならず, 高度乏精子症の場合も onco-TESE の適応となるであろう。

まだ精子形成の起こっていない思春期前の若年男児に対する妊孕性温存手段は, 今のところ確立されていない。ASCO ガイドラインでは, 思春期前の若年男児における唯一の方法は精巣凍結であるが, 研究段階と位置付けられている²⁷⁾。凍結した精巣組織の融解後自家移植や体外器官培養などによる精子誘導がめざされてはいるが, 残念ながらまだ実現されるまでには至っておらず, この課題を克服するような手段の確立が早急に望まれるところである。

近年では多くの病院で妊孕性温存を考慮した取り組みが行われているが, 以前はそのような風潮はなかった。

そのため, 不妊リスクについていっさい説明されることなく放射線療法や化学療法を施行され, 治療後無精子症となって男性不妊外来を受診される患者も多い。不可逆性の無精子症に対する唯一の治療は顕微鏡下精巣精子採取術 (microdissection TESE: micro-TESE) である。当院ではこれまでに精巣腫瘍に対する化学療法後の無精子症患者 21 名に対して micro-TESE を施行している。詳細を表 2 に示すが, 11 名 (52%) で精子採取可能であり, 7 カップルで妊娠が成立, 6 カップルで挙児が得られている。つまり, 挙児を希望して受診された精巣腫瘍に対する化学療法後の無精子症患者のうち, 希望が叶ったのはおよそ 30% のみということになる。この結果からも, 可能であれば治療前に精子凍結保存をしておくことがいかに重要であることがわかる。図 2 に獨協医科大学越谷病院泌尿器科における男性癌患者の妊孕性温存手段のためのアルゴリズムを示す。なお, ここでいう癌患者は精巣腫瘍だけにとどまらない。

おわりに

癌患者において, 妊孕性温存のための確立された唯一の手段は治療前の精子凍結保存である。人工授精のみならず体外受精, 顕微授精が可能となった現代において, 生存精子の存在は挙児の獲得につながる可能性が高い。精巣腫瘍では特に造精機能障害とのかかわりも深く, 診

断時からすでに無精子症や乏精子症のことも多い。精巣腫瘍が生殖年齢に多く治癒可能な癌のモデルであることを考えると、初めから妊孕性温存を念頭に置いた治療が望まれ、可能であれば高位精巣摘除術前から精液検査を施行するとともに精子凍結保存を行い、精液所見に応じた治療戦略を練ることが重要である。

文 献

- 1) Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, *et al*: Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe from 1992 to 2009. *World J Urol*: 2014. [Epub ahead of print]
- 2) Gilbert D, Rapley E and Shipley J: Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Cancer* 11(4): 278-288, 2011.
- 3) Dalgaard MD, Weinhold N, Edsgård D, *et al*: A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 49(1): 58-65, 2012.
- 4) Jacobs LA and Vaughn DJ: Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 10(4): 558-563, 2012.
- 5) Hanna NH and Einhorn LH: Testicular cancer—discoveries and updates. *N Engl J Med* 371(21): 2005-2016, 2014.
- 6) 日本泌尿器科学会/編: 精巣腫瘍診療ガイドライン. 2009年版, 第1版, 金原出版, 東京, 2009.
- 7) Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, *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* 33(6): 1394-1401, 2012.
- 8) Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, *et al*: Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 181(2): 736-740, 2009.
- 9) Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, *et al*: Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 94(6): 2107-2112, 2010.
- 10) Haddad N, Al-Rabeeah K, Onerheim R, *et al*: Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. *Fertil Steril* 101(4): 956-959, 2014.
- 11) Burns WR, Sabanegh E, Dada R, *et al*: Is male infertility a forerunner to cancer? *Int Braz J Urol* 36(5): 527-536, 2010.
- 12) Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, *et al*: Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 169(4): 351-356, 2009.
- 13) Almstrup K, Lippert M, Mogensen HO, *et al*: Screening of subfertile men for testicular carcinoma in situ by an automated image analysis-based cytological test of the ejaculate. *Int J Androl* 34(4 Pt 2): e21-e30, 2011.
- 14) Raman JD, Nobert CF and Goldstein M: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 174(5): 1819-1822, 2005.
- 15) Singh SR, Burnicka-Turek O, Chauhan C, *et al*: Spermatogonial stem cells, infertility and testicular cancer. *J Cell Mol Med* 15(3): 468-483, 2011.
- 16) Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, *et al*: Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29515 U. S. men. *J Natl Cancer Inst* 97(14): 1056-1066, 2005.
- 17) Shetty G and Meistrich ML: Hormonal approaches to preservation and restoration of male fertility after cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34): 36-39, 2005.
- 18) Schrader M, Müller M, Straub B, *et al*: The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 15(6): 611-617, 2001.
- 19) Fertile Hope: Personal accounts of cancer and infertility. *Cancer Treat Res* 138: 243-255, 2007.
- 20) Martin RH, Ernst S, Rademaker A, *et al*: Analysis of sperm chromosome complements before, during, and after chemotherapy. *Cancer Genet Cytogenet* 108(2): 133-136, 1999.
- 21) Spermon JR, Ramos L, Wetzels AM, *et al*: Sperm integrity pre- and post-chemotherapy in men with testicular germ cell cancer. *Hum Reprod* 21(7): 1781-1786, 2006.
- 22) Shalet SM: Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 23(1): 148-151, 1993.
- 23) Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, *et al*: Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 20(6): 1537-1543, 2002.
- 24) Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, *et al*: Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 60(3): 516-526, 2011.
- 25) Stahl PJ, Stember DS and Mulhall JP: Options for fertility preservation in men and boys with cancer. *Adv Exp Med Biol* 732: 29-39, 2012.
- 26) Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, *et al*: Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 8(5): 515-533, 2006.
- 27) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, *et al*: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31(19): 2500-2510, 2013.
- 28) Berookhim BM and Mulhall JP: Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril* 101(3): 805-811, 2014.
- 29) Schrader M, Müller M, Sofikitis N, *et al*: "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* 61(2): 421-425, 2003.
- 30) Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, *et al*: Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia* 45(2): 107-110, 2013.

妊孕性温存の最前線(男性がん)

Front line of fertility preservation in male cancer patients



岡田 弘(写真) 慎 武 新井 学

Hiroshi OKADA, Takeshi SHIN and Gaku ARAI

獨協医科大学越谷病院泌尿器科

◎集学的治療によりがん患者の治癒率は飛躍的に向上した。これに伴い、生活の質(QOL)向上のために妊孕性温存の重要性が増している。このなかで、男性がん患者に対する妊孕性温存に関して性機能温存と精子温存の2つの面から解説した。性機能温存は手術法の改良に負うところが大きい。逆行性射精の場合は膀胱精子を回収し、loss of emissionの場合は精巣精子を採取して顕微授精を行うことにより挙児は可能となる。精子温存は精子形成開始以降で射精が可能であれば、抗がん科学療法や放射線治療開始前に精子凍結保存するのが望ましい。精子形成開始前の場合は現時点では研究的であるが、精巣組織を凍結保存し、これの体外培養による精子作出の試みがなされており、今後の研究の進歩が期待されている。



性機能温存, 精子凍結保存, 精巣, 精子形成, 射精障害

若年がん患者に対する集学的治療法の進歩により、その治癒率は飛躍的に向上した。現在、これら患者の生命予後は、抗がん剤治療や放射線治療などの晩期合併症の問題はあるものの、健常人に匹敵するようになってきている。このため、がん治療のゴールは以前の“生命が助かれればよい”という段階から、“生活の質”(QOL)を追い求める段階に至っている。

このなかで、生物としての本能に根ざした欲求に、次世代を残したいということがある。本稿では、男性がん患者における妊孕性障害とその現状での対策、さらには今後の新しい妊孕性温存法について、自験例と当科での実験データを中心に概説する。

男性がん患者の妊孕性障害のメカニズムは、①性機能障害(性欲障害、勃起障害、射精障害)、②精子形成障害(乏精子症、無精子症)、の2つの原因に大別される。治療戦略は成人がん患者と若年がん患者に分けて考える必要がある。

性機能障害

男性がん患者の性機能障害を考えると、3つの要素が影響している。

- ① がん治療による男性生殖器(ペニス、精巣、前立腺)や精路(精管、精囊)の解剖学的変化。
- ② 生殖器への神経支配や内分泌環境の変化。
- ③ がん患者の心理的变化。

これらについて、男性がんのなかで生殖年齢に好発する精巣がんと直腸がんをモデルにして解説する。

1. 精巣がん

20~30歳代にもっとも頻度が高いがんで、日本男性での発症率は1~2人/10万人である。早期の場合は精巣摘除のみで100%根治する。組織型はセミノーマと非セミノーマに大別されている。病期が進んで後腹膜リンパ節に転移がある場合は、抗がん化学療法後に後腹膜リンパ節郭清術や、放射線感受性の高いセミノーマの場合には放射線治療が行われる。これらの集学的治療の結果、精巣

がんは転移がある場合でも90%以上で治癒する。片側の場合が多いが、両側同時発生と患側の精巣摘除後に反対側精巣に精巣がんが発生する異時性発生のもを含めると、10%程度で両側精巣がんが存在する。

① 性機能障害のメカニズム……後腹膜リンパ節転移に対して後腹膜リンパ節郭清術が行われた場合、射精にかかわる神経を損傷することで、術後に射精障害が起こる。これには射精液が外尿道口に向かうのではなく、膀胱内へ逆流する逆行性射精(射精した感覚はあるが、射精液が出ない)と射精のときに精嚢・精管膨大部・前立腺の収縮が起こらないために射精が起こらない loss of emission(射精した感覚はない)となる。両側精巣がんで両側精巣摘除された場合はテストステロンが副腎由来のもののみになるため、勃起障害・射精障害が起こる。精巣がん患者の性機能を長期にわたり調査した結果では、同年代の男性(対照)に比較して精巣がん患者では有意に性衝動・勃起能は低下し、手術療法のみで終わった場合を除いて性機能に何らかの問題を有していた¹⁾(表1)。

② 対処法……逆行性射精の場合は糖尿病性神経障害に伴う逆行射精のときに有効なアモキサピンは無効なため、マスターベーション後に膀胱尿から精子を採取して顕微授精または人工授精に用いる。Loss of emission の場合は直腸に挿入した手指による精嚢・精管膨大部・前立腺部のマッサージ(ASAP massage)²⁾で後部尿道に精管膨大部の精子を導き入れて、これを回収して顕微授精に用いる。両側精巣がんの場合は、挙児希望がある場合は精巣摘除時に精巣精子を採取(testicular sperm extraction: TESE)して将来の顕微授精用に凍結保存する(後述する onco-TESE)。

2. 直腸がん

最近、低年齢化傾向がある。早期であれば内視鏡手術が可能であるが、進行がんの場合には外科的切除が必要である。自動吻合器と集学的治療法の発達で、神経温存手術肛門温存手術が可能になっている。

① 性機能障害のメカニズム……直腸がんで性機能障害の発生する機序は、小骨盤内手術操作により勃起神経ならびに陰茎血流を阻害することに

表1 精巣がん患者の性機能障害に関するBrief Male Sexual Function Inventoryを用いた調査¹⁶⁾

性衝動 (8点満点)	対照	5.77	
	精巣がん患者	5.18	有意差あり
	放射線療法	5.00	有意差あり
	化学療法	5.17	有意差あり
	手術療法	5.55	
	非セミノーマ	5.33	有意差あり
	セミノーマ	5.01	有意差あり
勃起能 (12点満点)	対照	9.40	
	精巣がん患者	8.63	有意差あり
	放射線療法	8.09	有意差あり
	化学療法	8.89	
	手術療法	9.33	
	非セミノーマ	9.02	
	セミノーマ	8.16	有意差あり
射精能 (8点満点)	対照	10.83	
	精巣がん患者	9.90	有意差あり
	放射線療法	9.74	有意差あり
	化学療法	9.76	有意差あり
	手術療法	10.43	
	非セミノーマ	10.03	有意差あり
	セミノーマ	9.75	有意差あり
性機能に関する問題 (12点満点)	対照	10.55	
	精巣がん患者	9.54	有意差あり
	放射線療法	9.22	有意差あり
	化学療法	9.31	有意差あり
	手術療法	10.48	
	非セミノーマ	9.75	有意差あり
	セミノーマ	9.28	有意差あり
性生活の全般満足度 (4点満点)	対照	2.69	
	精巣がん患者	2.55	
	放射線療法	2.51	
	化学療法	2.42	
	手術療法	2.84	
	非セミノーマ	2.60	
	セミノーマ	2.50	

よる。さらに、仙骨前面の郭清を行う場合には射精に関与する神経の走行部位であるので、この障害により射精障害(逆行射精, loss of emission)をきたす。人工肛門を造設された場合は、ストーマの存在によるボディイメージの変化が性交意欲の低下を招く。

② 対処法……射精障害による妊孕性の低下に対しては、逆行性射精の場合は膀胱尿から精子を採取して顕微授精を行う。Loss of emission の場合は精巣精子採取術と顕微授精(testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: TESE-ICSI)を選択する。

精子形成障害

男性がん患者の場合に、固形がんで生殖年齢に好発する精巣がんを中心に解説する。

1. 精巣腫瘍と妊孕性

わが国の精巣腫瘍診療ガイドラインでは両側発生例や精巣摘除後に化学療法あるいは放射線療法施行予定の場合、治療前の精子凍結保存に関する説明が推奨されている³⁾。しかし、たとえ片側症例で放射線療法や化学療法をする必要のない患者においても術前の精液検査、精子凍結保存は必須であると考えられる。

精巣腫瘍患者の術前精液検査で10～15%に無精子症を認め、50%以上の症例で乏精子症を呈することが報告されている^{4,5)}。これらの事実から、精巣腫瘍自体が造精機能障害の原因となると考えられている。腫瘍が精細管に与える影響として腫瘍毒性、高温、質量効果(mass effect)、IL-1やIFN- γ など液性因子のパラクリン効果が推測されている⁶⁾。さらに、男性不妊患者での精巣腫瘍発生リスクはコントロールの3倍に達するとの報告もある⁷⁾。

① 両側精巣腫瘍……55歳未満の精巣腫瘍患者29,515人を調査した研究では、同時両側発生例の精巣腫瘍患者は0.6%であり、片側発生例のうち、15年間で対側に発生する蓄積リスクは1.9%であり、対側発生までの平均期間は63カ月であったと報告されている⁸⁾。獨協医科大学越谷病院にて2002～2013年に精巣腫瘍と診断し高位精巣摘除術を施行し、胚細胞腫瘍と診断した102症例のうち、両側発生は4例(3.9%)であった。両側同時発生であっても異時性であっても結果的には両側精巣摘除を行うこととなり、術後は当然のことながらテストステロン欠乏をきたすため、生涯にわたってのテストステロン補充療法が必要となる。妊孕性温存のためには術前に精液検査を行い、精子があれば凍結保存する。術前の精液検査で無精子症の場合は、後述するように高位精巣摘除術と同時の精巣精子採取術(onco-testicular sperm extraction: onco-TESE)の対象である。

② 精巣腫瘍に対する抗がん科学療法・放射線療法と妊孕性……精巣腫瘍に対する高位精巣摘除術に引き続いて、化学療法や放射線療法によ

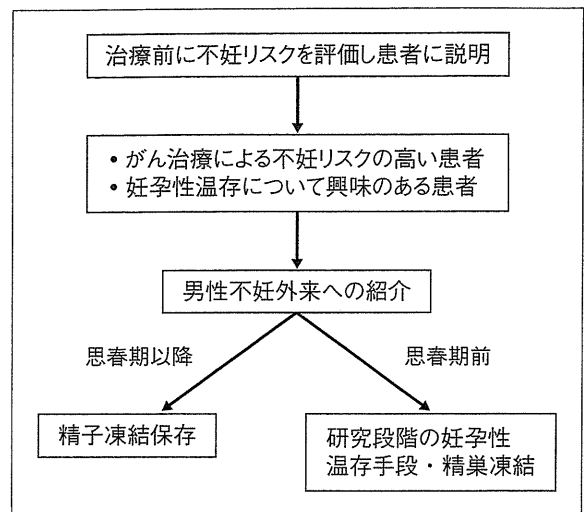


図1 ASCOが提唱する男性がん患者に対する妊孕性温存評価法のアルゴリズム¹⁷⁾

り妊孕性が低下し、一部症例では不可逆的な無精子症となる。抗がん剤ははじめに活発に分裂・増殖する精祖細胞 type B を障害する、ついで幹細胞として働く精祖細胞 type A が障害されると不可逆的な造精機能障害となる。精巣毒性の強くない薬剤が選択されていれば、3カ月以内に造精機能は回復する⁹⁾が、精巣毒性の強い薬剤が使われると回復が遅延する、あるいは回復しない場合もある¹⁰⁾。不可逆性の無精子症となるリスクは薬剤特異的かつ容量依存性である。一般的に精巣腫瘍に対する化学療法の first line はシスプラチンを中心とするEP療法あるいはBEP療法である。シスプラチンには精巣毒性があり、400 mg/m²の総投与量や2～4クルールのBEP療法は治療後に無精子症が遷延することがあるとされている¹¹⁾。また、BEP療法によって精子の染色体異常が増加することが知られており¹²⁾、さらに、DNA損傷を受けた精子の割合が高くなることも報告されている¹³⁾。精巣のなかで急速に分裂している精祖細胞はもともと放射線感受性が強い。精巣への放射線照射量が多くなるほど障害を受ける胚細胞の種類が増え、造精機能障害となるまでの期間が短くなり回復までの期間は長期となる。0.8 Gy 未満の精巣照射は乏精子症をきたし、0.8～2 Gy の照射で一過性の無精子症を、そして2 Gy 以上の照射では不可逆性の無精子症をきたす場合もある¹⁴⁾。現在では精巣腫瘍患者に対する放射線照射技術の改良に伴い、妊孕性の低下が最小限に抑えられるよ

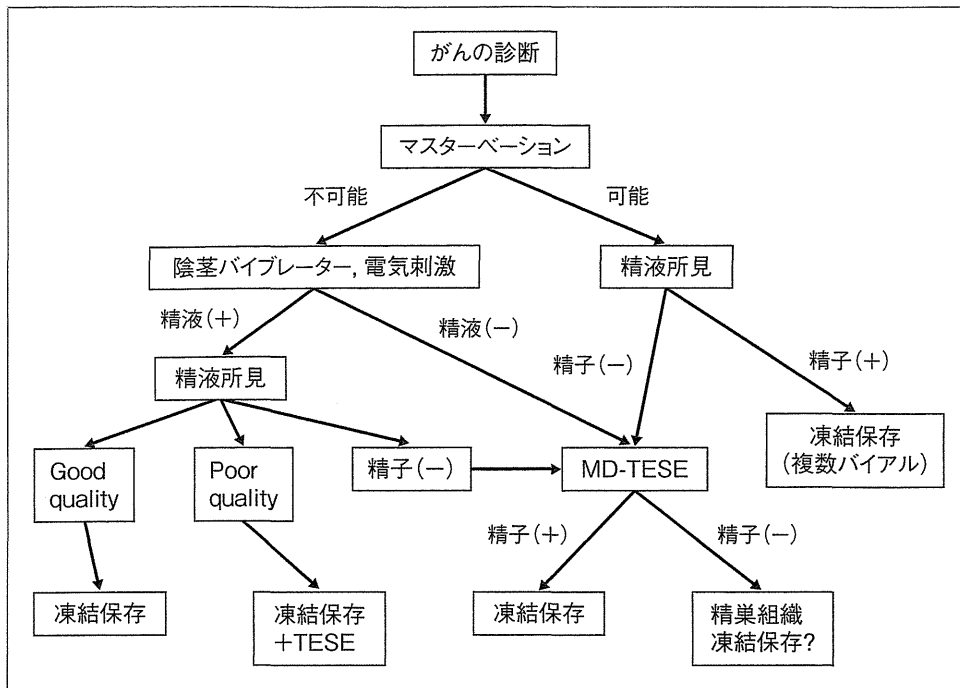


図 2 男性がん患者の妊孕性温存戦略(獨協医科大学越谷病院リプロダクションセンター)

うに工夫されている。放射線障害が問題となるのは、次項で詳述する血液腫瘍患者に対して骨髄移植を目的とした全身放射線照射を行った場合である。

2. 精巣腫瘍患者での妊孕性温存手段

図 1 に ASCO が提唱する男性がん患者診療での妊孕性温存のアルゴリズムを改変したものを示す。治療前に不妊リスクを評価した後、患者あるいは家族に説明、挙児希望がある場合は精子凍結保存をしておくことがもっとも大切である。精巣腫瘍患者の場合、診断時より造精機能障害を併発していることが多いため、できれば精巣摘除前に精液検査を施行し、精子凍結保存をしておくのが望ましい。

通常、思春期以降の精液検査または精子凍結保存のための精液検体はマスターベーションで採取する。しかし、年齢によってはマスターベーションをしたことがないという場合や夢精すらしたことがないという場合もあり、陰茎バイブレーター刺激や電気刺激による射精での精液回収の適応となる。それらの方法を用いても射精できない場合は精巣精子採取術(testicular sperm extraction: TESE)を考慮する。

術前の精液検査で無精子症の患者では、射出精液からの精子凍結保存は不可能である。無精子症

の場合は、精巣摘除術と同時の同側精巣または対側健常精巣からの精子採取術、いわゆる onco-TESE が選択肢となる。

最近では多くのがん治療を主体とする病院で、妊孕性温存を考慮し積極的に治療開始前に精子凍結保存が行われているが、以前はそのような風潮はなかった。そのため、不妊リスクについていっさい説明されることなく放射線療法や化学療法が施行され、治療後に cancer survivor となつてから挙児に恵まれないため男性不妊外来を受診し、無精子症であると診断される患者も多い。

不可逆性の無精子症に対する唯一の治療は顕微鏡下精巣精子採取術(microdissection testicular sperm extraction: MD-TESE)である。当院での精巣腫瘍に対する化学療法後の無精子症患者 21 名に対して、MD-TESE を施行している。11 名(52%)で精子採取可能であり、7 カップルで妊娠が成立、6 カップルで挙児が得られている。挙児希望しても成功したのは 30% のみということになる。この結果からも、可能であれば治療前に精子凍結保存をしておくことがいかに重要であることがわかる。図 2 に獨協医科大学越谷病院泌尿器科における男性がん患者の妊孕性温存手段のためのアルゴリズムを示す。

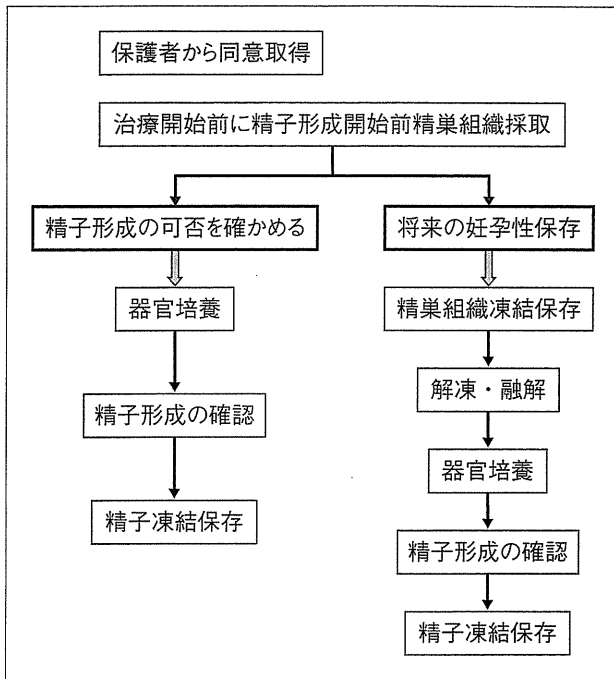


図3 Childhood cancer survivorに対する妊孕性温存戦略(研究段階)

Childhood cancer survivor(CCS)に対する妊孕性温存の試み

前述したように、精子形成開始後の場合は射精が可能であれば治療開始前に射精液から精子を回収して凍結保存することが、もっとも有効な妊孕性温存手段である。射精が不可能であっても本人と保護者の同意の下に TESE によって精巣精子を採取し凍結保存し将来の拳児に備えることができる。しかし、精子形成開始前の若年者の場合は凍結すべき成熟精子が存在しない。これらの患児に対しては精子形成開始前の幼弱精巣の凍結保存が試みられている。ここで問題となるのは、凍結保存した精巣組織から精子を分化誘導させる手段である。

これまでに、凍結保存精巣組織を解凍融解後、細胞浮遊液を作成し、①自家精巣(精細管内)に移植する、②ヌードマウスなどのレシピエント動物精巣(精細管内)に異種間移植する、③体外培養で精子形成を誘導する、という3種類が考案されてきた。①は精巣がんの場合はたとえ対側精巣でもそのなかでの精巣がん細胞の存在を否定できないため、凍結保存することによりがん細胞も凍結保存しこれを移植する可能性を否定できない。また、本稿のテーマではないが、血液がんの場合は

精巣内のがん細胞が存在しているため、凍結保存することによりがん細胞も凍結保存することになるのでこの方法は不適である。②の場合は異種動物の精巣組織を用いるために、精子形成が起こったとしても精子回収時にその動物のミトコンドリア DNA の混入と顕微授精により、これが次世代へ伝搬することを防ぎきれない。そこで、③がもっとも有力であると考えられている。

現在、著者らの教室では横浜市立大学の小川らの方法に準じて¹⁵⁾、マウスをモデルとして幼弱精巣を凍結保存してこれを解凍融解した後、器官培養法により完全体外培養で精子を作出し、これを ICSI して産仔を得ることに成功している(図3)。現在、凍結保存法と器官培養法の改良を行っており、近い将来ヒト CCS の精巣組織を用いた臨床応用を開始する予定である。

おわりに

男性がん患者において、妊孕性温存のための確立された唯一の手段は治療前の精子凍結保存である。生殖保持技術(modern assisted reproductive technology : modern ART)が可能となった現代において、生存精子の存在は拳児の獲得につながる可能性が高い。将来拳児の可能性がある場合は上述したような拳児手段の現状を説明のうえ、積極的に精子凍結保存を行うべきである。精子形成開始前の患児に対する精巣組織凍結保存-体外精子形成法の確立が期待される。

生殖医療に携わる医師としては、男性がん患者に対する妊孕性温存に関する正しい知識がまず医療従事者間で共有されることを願ってやまない。

文献

- 1) Arai, Y. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **115** : 1444-1448, 1997.
- 2) Okada, H. et al. : *Fertil. Steril.*, **75** : 1236-1237, 2001.
- 3) 日本泌尿器科学会(編) : 精巣腫瘍診療ガイドライン. 2009年版, 第1版. 金原出版, 2009.
- 4) Williams, D. H. 4th. et al. : *J. Urol.*, **181** : 736-740, 2009.
- 5) Fraietta, R. et al. : *Fertil. Steril.*, **94** : 2107-2112, 2010.
- 6) Haddad, N. et al. : *Fertil. Steril.*, **101** : 956-959, 2014.
- 7) Singh, S. R. et al. : *J. Cell Mol. Med.*, **15** : 468-483, 2010.
- 8) Fossa, S. D. et al. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **97** : 1056-1066, 2005.

- 9) Shetty, G and Meistrich, M. L.: *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **34** : 36-39, 2005.
- 10) Schrader, M. et al. : *Reprod. Toxicol.*, **15** : 611-617, 2001.
- 11) Fertile Hope : *Cancer Treat. Res.*, **138** : 243-255, 2007.
- 12) Martin, R. H. et al. : *Cancer Genet. Cytogenet.*, **108** : 133-136, 1999.
- 13) Spermon, J. R. et al. : *Hum. Reprod.*, **21** : 1781-1786, 2006.
- 14) Shalet, S. M. : *Eur. Urol.*, **23** : 148-151, 1993.
- 15) Sato, T. et al. : *Nature*, **471** : 504-507, 2011.
- 16) Kim, C. et al. : *J. Phychosom. Res.*, **73** : 68-73, 2012.
- 17) Loren, A. W. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **31** : 2500-2510, 2013.

* * *

乳がん患者における医療連携の現状と問題点

北野敦子* 清水千佳子*

乳がんは妊娠可能年齢女性が罹患する悪性腫瘍の代表的疾患である。乳がん領域における妊孕性温存の対策に関しては、これまで複数の研究班から報告され、2014年には「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」(金原出版)が刊行された。乳がん患者におけるがん・生殖医療連携において最も重要なのは、「疾患に関する医学的知識の共有」と「患者の情報共有」であり、がん治療医と生殖医療医を含むすべてのケアプロバイダーが協働し、円滑な連携システムを確立していく必要がある。

はじめに

一般的に若年発症の乳がんは予後不良因子の1つとして考えられているため、若年発症者ではより積極的な薬物治療が行われることが多い。治療の後遺症は様々あるが、そのなかでも不妊は治療後のQOLを著しく阻害することが知られている¹⁾。したがって、若年乳がん患者の診療に携わる者は、妊孕性温存に関する情報提供とその具体的方法についての知識を持ち合わせることを望ましい。

乳がん治療は手術、薬物療法、放射線療法から構成されることが多く、近年では乳房再建や遺伝的問題など、周術期に患者に与えるべき医学情報が増えている。そのような状況下、妊孕性温存について適切に情報提供し意思決定支援をするためには、がん治療医と生殖医療医のスムーズな連携システムの構築が急務である。

本稿では乳がん診療を中心に、がん・生殖医療連携の現状およびその問題点、今後の展望に

ついて解説する。

1. 乳がん患者におけるがん・生殖医療連携の現状

1-1 乳がん患者に対する妊孕性温存の実際

乳がんは現在、日本人女性の12人に1人が罹患する疾患であり、年々発症率が上昇している。乳がん患者数が増加の一途をたどるなかで、若年発症乳がん患者に接する機会も少くない。閉経後乳がんが主体を占める欧米に比べ、わが国では閉経前乳がんの割合が高いのが特徴であるが、若年発症乳がん患者の年齢調整罹患率は欧米と変わらない²⁾。乳癌学会のデータベースによると、2004年から2009年に登録された乳がん患者(n=109,617人)のうち、35歳未満は2.7%、40歳未満は7.6%と報告されており、乳がんはまさに妊娠可能年齢女性が罹患する悪性腫瘍の代表的な疾患といえる。

妊孕性温存の方法としては、他癌腫と同様に、受精卵(胚)凍結保存、未受精卵凍結保存、

* Atsuko Kitano, Chikako Shimizu 国立がん研究センター中央病院乳腺腫瘍内科

卵巣凍結保存等が代表的である。しかしながら、約6割の乳がんがエストロゲン感受性に増殖をするため、排卵誘発剤使用に伴うエストロゲン上昇を問題視する考えもある。近年ではレトロゾールによる排卵誘発法が従来の排卵誘発に比べて、エストラジオール濃度の上昇を抑えることが示され、しばしば乳がん患者の排卵誘発時に使用されている³⁾。また、賛否両論はあるが、化学療法に伴う卵巣機能障害に対し、卵巣保護目的にLH-RH analog製剤を投与する方法についても複数の臨床試験で検証されている。2014年のASCOでSWOG, IBCSG, ECOG, CALGBが共同で発表したPOEMS studyでは、エストロゲンレセプター陰性患者においては化学療法中にLH-RH analog製剤を併用したほうが、月経回復率が有意に高く、妊娠率も高かったという結果が報告された。

乳がん領域ではさらに、乳がん術後患者の妊娠に関して複数のレトロスペクティブ研究が報告されている。代表的なメタアナリシスによると、乳がんの術後に適切な術後治療を行っている場合は、妊娠により予後が悪くなることはないと報告している^{4)~7)}。乳がん術後の妊娠の時期に関しては、現時点での推奨はホルモン受容体陽性患者の場合はタモキシフェン5年の内服終了後といえる。しかしながら、妊娠可能な年齢的限界があることも事実であり、そのような場合はこれまで報告されてきたエビデンスを活用した個別の対応が求められる。

また近年、ATLAS試験⁸⁾、aTTom試験⁹⁾などの大規模ランダム化比較試験でタモキシフェンの術後10年以内服の有用性が示唆されており、術後ホルモン療法は長期化する方向にある。妊娠・出産の希望がある場合、タモキシフェンを中断することで乳がん再発リスクが上がらないか、さらに仮に出産・妊娠を経験した場合、産後にタモキシフェンを再内服したほうがよいかなど、科学的な検証の余地が残されている。

このようなClinical Questionに応えるべく、乳がん術後に妊娠希望によりホルモン療法を中

断することの安全性に関する臨床研究(POSITIVE試験)が国際的な臨床試験グループであるIBCSG, BIGが中心となり立案され、わが国でもJBCRGを母体として登録開始が予定されている。

2 乳がん領域におけるがん・生殖連携の歩み

2006年にWoodroofらによりOncofertility(がん・生殖医療)の概念が提唱されて以降、ASCO, National Comprehensive Cancer Network(NCCN), European Society of Breast Cancer Specialistsなど、諸学会からがん患者の妊孕性保持に関する指針が発表された。NCCNが2014年に公表したAdolescent and Young Adult Oncologyのガイドラインでは、年齢相応の情報提供、社会心理的アセスメント、遺伝性腫瘍に関するアセスメントともに、妊孕性に関する情報提供と支援を実践すべき項目として挙げている。

またASCOのQuality Oncology Practice Initiativeからも、「生殖年齢にある患者には化学療法前に不妊のリスクについて話しあうこと」、「妊孕性保持の方法について話し合う、もしくは(生殖)専門家を紹介すること」をQuality indicatorとしている。悪性度が高い場合や、転移性の場合などは妊孕性に関する話し合いをすることが困難に感じられるが、妊娠・出産に関する意思決定は非常に個人的なものであり、医療者の推量・価値観によって、患者自身がその問題を検討する機会を奪ってはならないという考え方が背景にある¹⁰⁾。

わが国での乳がん患者に対する妊孕性温存に対する情報提供はこれまで決して十分に行われてきたとはいえない状況である。2010年に行われた乳癌学会専門医に対する意識調査では、患者が自発的に妊孕性に関しての話題を持ち出すと回答した乳腺専門医は21%、妊孕性についての問題が生じた場合に生殖医療医にコンサルテーションを行うと回答した乳腺専門医は24%にとどまった¹¹⁾。乳腺専門医の、患者の妊孕性温存についての情報提供の障害として、乳がんの再発リスク、紹介・相談できる生殖医療

医の不在，診療時間の制約が上位に挙げられた。一方，同グループが行った日本生殖医学会生殖専門医に対する意識調査(2011年)では，乳がんの再発リスクの高さ，もしくは不明なこと，乳がんの知識不足，パートナー不在が，乳がん患者に対する生殖医療の推進のうえでの障害の上位に挙げられた¹²⁾。

このような，がん治療医と生殖医療医の間で妊孕性温存に関する認識の違いや，互いの専門領域に関する知識の共有が不足している状況から，両者の連携推進は急務であると考え，筆者らは厚生労働省科学研究費補助金第3次対がん総合戦略事業「乳がん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」(H24-3次がん一般-010)班において，生殖医療医と協働し，診療指針や患者への情報提供ツール作成に取り組んできた。がん患者の生殖はエビデンスが少ない領域ではあるが，それらを整理し，生殖医療者とのコンセンサス会議を経て，2014年8月には「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(2014年度版)」(金原出版)を刊行した(図1)。

上記「診療の手引き」の第一の特徴は，乳がん治療医と生殖医療医というまったく異なる分野の専門家が協働して作成したという点であるが，第二の特徴として，乳がん患者の生殖医療に関する生命倫理的な考察に紙面を割いたことが挙げられる。乳がん患者に対する生殖医療の安全性に関する科学的な裏づけの乏しいなかで，また生殖年齢という見地からは比較的高齢な患者が多い乳がん患者では，がん治療と生殖医療や妊娠・出産は倫理的な葛藤を引き起こすことが少なくないことが，医療倫理の項を含めた根拠である。

また同研究班ではインターネットからダウンロードできる患者用パンフレット(図2)も作成し，限られた診療時間のなかでの患者と医療者のコミュニケーションの円滑化，患者の意思決定支援に役立てていただきたいと考えている。

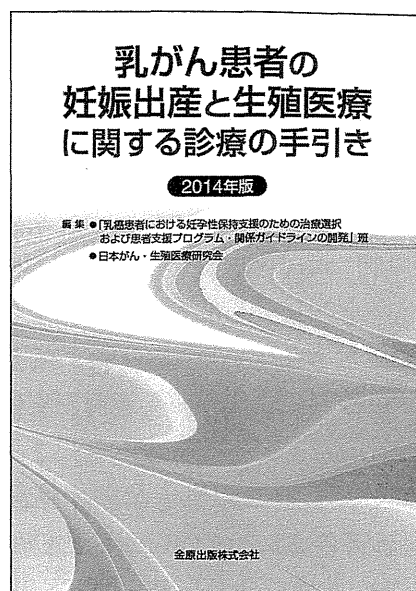


図1 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2014年版(第1版)
「乳がん患者の妊孕性保持のための治療選択・患者支援プログラム/関係ガイドラインの開発」班/日本がん・生殖医療研究会(編)

2. 乳がん患者におけるがん・生殖医療連携の問題点

乳がん患者におけるがん・生殖医療連携において最も問題になるのは，「疾患に関する医学的知識の共有」と「患者との情報共有」である。

同一施設内にがん診療医と生殖治療医がいる場合とない場合で，状況は若干異なるが，この2つのポイントをどう埋めていくかが，スムーズな連携の鍵ではないかと考える。特に乳がん診療においては，抗がん剤治療だけでなく，術後長期にわたるホルモン療法が予定されていることも多く，全体的な治療の流れを生殖医療者と共有し，その上で患者の希望を尊重しながら，適切な妊孕性温存の方法，時期を選択していく必要がある。この点に関して，2014年4月に日本産科婦人科学会から「医学的適応による未受精卵および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」が発表されている。このなかで，原疾患主治医(がん治療医)から生殖医療医に対し，原疾患の治療や予後など，生殖医療

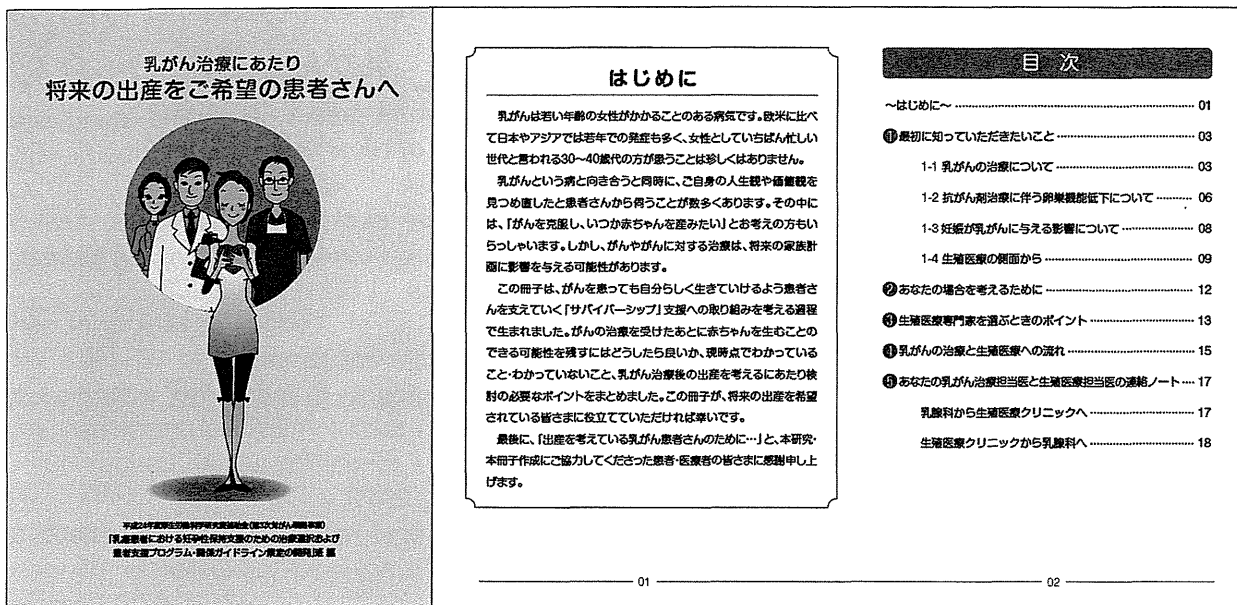


図2 妊孕性温存に関する患者向けのパンフレット

日本がん・生殖医療研究会ホームページ(http://www.j-sfp.org/public_patient/breastcancer)よりダウンロード可能。

表1 乳がん・生殖連携時にかん治療医が生殖医療医に伝達すべき内容

<ul style="list-style-type: none"> • 予定している薬物療法の内容
<p>化学療法のレジメン, タイミング(術前または術後)</p> <p>ホルモン療法の種類・投与期間</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 乳がんのバイオロジー
<p>臨床病期, エストロゲンレセプター, プロゲステロンレセプター, HER2 発現</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 治療開始日の目安
<p>妊孕性温存の治療</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 患者の社会背景
<p>パートナーの有無, 家庭環境, 経済的な問題</p>

を行うことが原疾患の治療に及ぼす影響を把握するための適切な情報提供がなされることが求められている。特に、妊孕性温存希望者を近隣の生殖医療施設に紹介せざるを得ない施設では、施設の垣根をまたいだ医療者間のコミュニケーションは特に重要である。当院では紹介する先の生殖医療施設の医師や胚培養士、看護師と協議の上、患者を紹介する際は表1のような点を必ず診療情報提供書に明記することを心がけている。

一方で、治療前に医師から妊孕性温存の説明

をしても、実際に何らかの妊孕性温存の方法を取り入れる患者はまだ必ずしも多いわけではなく、全体の約10%という報告もある¹³⁾。また、妊孕性温存に関する情報提供のタイミングについても、診断時の情報提供を希望する患者もいれば、フォローアップ中や、治療終了時を希望する患者もおり、その希望時期については個人差があることがわかっている¹⁴⁾。また、妊孕性温存や妊娠の希望がありながらも様々な事情から断念せざるを得ない患者もおり、そのような患者への精神面での支援を継続することも重要

である。

おわりに

乳がんに限らず、がん・生殖医療連携はがん治療医と生殖医療医が、適切に疾患に関する医学的知識を共有し、患者の情報共有をスムーズに行っていくことが必須である。これらが不備であると、適切なコンサルテーションのタイミングを逸したり、生殖医療医からの十分な説明なしに、妊孕性温存を断念する場合もある。特にがん専門病院や生殖医療医が不在の病院では、face to faceでのディスカッションができないため、情報共有の簡便化が必要となる。

本稿で紹介した患者用パンフレット(図2)のような汎用性のある患者情報提供ツールを含め、妊孕性連携を円滑に行えるような資材やシステムの開発が求められている。

文 献

- 1) Partridge AH et al : Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 22 : 4174-4183, 2004
- 2) Kataoka A et al : Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study. *Breast Cancer* 21 : 643-650, 2014
- 3) 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
- 4) Kroman N et al : Pregnancy after treatment of breast cancer : a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 47 : 545-549, 2008
- 5) Rosenberg Let al : Childbirth and breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 111 : 772-776, 2004
- 6) Blakely LJ et al : Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 100 : 465-469, 2004
- 7) Mueller BA et al : Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 98 : 1131-1140, 2003
- 8) Davies C et al : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381 : 805-816, 2013
- 9) Gray RG et al : aTTom : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 31 : 5, 2013
- 10) Debono DJ et al : Addressing fertility in patients with advanced cancer : how the quality oncology practice initiative standards and ASCO guidelines facilitate ethical communication. *J Oncol Pract* 5 : 298-300, 2009
- 11) Shimizu C et al : Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients : a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer* 20 : 230-240, 2013
- 12) Shimizu C et al : Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 20 : 82-89, 2015
- 13) Ruddy KJ et al : Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 32 : 1151-1156, 2014
- 14) Boyajian RN et al : Desired elements and timing of cancer survivorship care : one approach may not fit all. *J Oncol Pract* 10 : e293-298, 2014