

妊孕性温存希望患者の 臨床試験参加とARTセンター受診について

A

<試験のインフォメーション（乳がん告知日）>

乳腺科医： ①臨床試験について簡単なインフォメーション ②チラシを渡す
③パンフレットを渡す

乳腺科看護師・PSR： ①患者さんの興味を伺う

②興味がある場合、奈良(6476)→宮川(4719)へ連絡

臨床心理士・看護師： ①臨床試験について簡単に説明

C

<同意取得、無作為化割り付け>

同意取得臨床心理士： ①ご夫婦に、試験の説明と同意取得

②第1回アンケート配布

③無作為化割り付け（ネット接続で可能）

<Aコース>

③第1回アンケート回収

<Bコース>

①第1回アンケート回収

D-1

<第1回O!PEACE>

介入担当臨床心理士

①第1回O!PEACE施行

②第2回O!PEACEの予約

同日でも可

同田でも可

同意取得心理士

通常のがん生殖

カウンセリングを実施

受診日までに紹介状を

不妊生殖科受診

同意取得心理士

通常のがん生殖カウンセリ

ングを実施

受診日までに紹介状を

不妊生殖科 受診

<第2回アンケート配布、回収>

臨床心理士・看護師・PSR

①第2回アンケート配布

②夫婦のアンケート回収後、

謝品を渡す

E

D-2

<第2回O!PEACE>

介入担当臨床心理士

①第2回O!PEACE施行

②第2回アンケート配布、回収

③謝品を渡す

* 通常のがん生殖では、
受精卵凍結は43才まで
卵子凍結は42才まで
移植は50才まで

臨床試験
 「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した
 妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」
 亀田幕張クリニック版（案）

同日でも可

A <試験のインフォメーション（乳がん告知日）>
 乳腺科医： ①臨床試験について簡単なインフォメーション ②チラシを渡す
 ③パンフレットを渡す
 乳腺科看護師・PSR： ①患者さんの興味を伺う
 ②興味がある場合、臨床試験について簡単に説明

B <試験参加の確認>
 心理士奈良・宮川 } ①試験参加の確認
 看護師・PSR } ②承諾の場合：ご夫婦で来院可能な候補日を挙げて頂く
 ③亀田総合病院(04-7092-2211)心理士奈良(6476)＞宮川(4719)へ連絡
 心理士奈良・宮川：同意取得臨床心理士と予約を決め、後日患者様へ連絡

C <同意取得、無作為化割り付け>
 同意取得臨床心理士： ①ご夫婦に、試験の説明と同意取得
 ②第1回アンケート配布
 ③無作為化割り付け（ネット接続で可能）

<Aコース>
 ①第1回O!PEACEの予約
 ②第1回O!PEACEの場所確保
 ③第1回アンケート回収

<Bコース>
 ①第1回アンケート回収
 ②第2回アンケート配布日の予約

介入担当者は事前に患者に接触出来ない

D-1 <第1回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第1回O!PEACE施行
 ②第2回O!PEACEの予約
 ③第2回O!PEACE予約日を
 看護師・PSRへ連絡
 看護師・PSR
 ①第2回O!PEACEの場所確保

E <第2回アンケート
 配布、回収>
 看護師・PSR
 ①第2回アンケート配布、回収
 *本人のみ来院の場合：
 1) 本人に配布、その場で回収
 2) 本人に夫のアンケートを渡し
 後日外来予約日に回収、
 あるいは郵送
 ②夫婦のアンケート回収後、
 謝品を渡す

1日でも空いていれば可
D-2 <第2回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第2回O!PEACE施行
 ②第2回アンケート配布、回収
 ③謝品を渡す

* 交通費支給無し・謝金千円分

乳がん治療開始
前に終了させる

臨床試験
 「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した
 妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」
 亀田京橋クリニック版（案）

同日でも可

A <試験のインフォメーション（乳がん告知日）>
 乳腺科医： ①臨床試験について簡単なインフォメーション ②チラシを渡す
 ③パンフレットを渡す
 乳腺科看護師・PSR：①患者さんの興味を伺う
 ②興味がある場合、臨床試験について簡単に説明

B <試験参加の確認>
 心理士奈良・宮川 } ①試験参加の確認
 看護師・PSR } ②承諾の場合：ご夫婦で来院可能な候補日を挙げて頂く
 ③亀田総合病院(04-7092-2211)心理士奈良(6476)宮川(4719)へ連絡
 心理士奈良・宮川：同意取得臨床心理士と予約を決め、後日患者様へ連絡

C <同意取得、無作為化割り付け>
 同意取得臨床心理士：①ご夫婦に、試験の説明と同意取得
 ②第1回アンケート配布
 ③無作為化割り付け（ネット接続で可能）

<Aコース>
 ①第1回O!PEACEの予約
 ②第1回O!PEACEの場所確保
 ③第1回アンケート回収

<Bコース>
 ①第1回アンケート回収
 ②第2回アンケート配布日の予約

介入担当者は事前に患者に接触出来ない

D-1 <第1回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第1回O!PEACE施行
 ②第2回O!PEACEの予約
 ③第2回O!PEACE予約日を
 看護師・PSRへ連絡
 看護師・PSR
 ①第2回O!PEACEの場所確保

E <第2回アンケート
 配布、回収>
 看護師・PSR
 ①第2回アンケート配布、回収
 *本人のみ来院の場合：
 1) 本人に配布、その場で回収
 2) 本人に夫のアンケートを渡し
 後日外来予約日に回収、
 あるいは郵送
 ②夫婦のアンケート回収後、
 謝品を渡す

1日でも空いていれば可

D-2 <第2回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第2回O!PEACE施行
 ②第2回アンケート配布、回収
 ③謝品を渡す

* 交通費支給無し・謝金千円分

乳がん治療開始
前に終了させる

臨床試験

「若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した
妊孕性温存に関する心理支援体制の構築」

幕張クリニック版（案）

同日でも可

A <試験のインフォメーション（乳がん告知日）>
 乳腺科医： ①臨床試験について簡単なインフォメーション ②チラシを渡す
 ③パンフレットを渡す
 乳腺科外来看護師・PSR：①患者さんの興味を伺う
 ②興味がある場合、臨床試験について簡単に説明

B <試験参加の確認>
 看護師・PSR：①試験参加の確認
 ②承諾の場合：ご夫婦で来院可能な候補日を挙げて頂く
 ③亀田総合病院(04-7092-2211)心理士奈良(6476)・宮川(4719)へ連絡
 心理士奈良・宮川：同意取得臨床心理士と予約を決め、後日患者様へ連絡

C <同意取得、無作為化割り付け>
 同意取得臨床心理士：①ご夫婦に、試験の説明と同意取得
 ②第1回アンケート配布
 ③無作為化割り付け（聖マリアンナ医科大学 産婦人科医局へ連絡）

<Aコース>
 ①第1回O!PEACEの予約
 ②第1回O!PEACEの場所確保
 ③第1回アンケート回収

<Bコース>
 ①第1回アンケート回収
 ②第2回アンケート配布日の予約

D-1 <第1回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第1回O!PEACE施行
 ②第2回O!PEACEの予約
 ③第2回O!PEACE予約日を看護師・PSRへ連絡
 看護師・PSR
 ①第2回O!PEACEの場所確保

2 <第2回O!PEACE>
 介入担当臨床心理士
 ①第2回O!PEACE施行
 ②第2回アンケート配布、回収
 ③謝品を渡す

個室借用お願いします

同日でも可

E <第2回アンケート
配布、回収>
 看護師・PSR
 ①第2回アンケート配布、回収
 *本人のみ来院の場合：
 1) 本人に配布、その場で回収
 2) 本人に夫のアンケートを渡し
 後日外来予約日に回収、
 あるいは郵送
 ②夫婦のアンケート回収後、
 謝品を渡す

乳がん治療開始
前に終了させる

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究報告書

若年乳がん患者のサバイバーシップ向上を志向した妊孕性温存に関する心理支援体制の構築
若年乳がん患者の妊孕性温存と心理社会的ケアを提供するための組織体制の構築

研究分担者 高木清考 亀田総合病院 不妊生殖科 部長

研究要旨

若年乳がん患者のサバイバーシップ向上のために、将来の妊娠・出産に対してがん告知後の早い段階から妊孕性温存の情報提供と、患者が意思決定するための心理支援を行う事が重要である。それを具現化するために院内にどのような体制を構築すれば良いかを検討した。

当院では妊孕性温存の依頼窓口を定め、がん・生殖医療の知識を持ち、精神的サポートを行える臨床心理士が情報提供を行い、患者の自己決定を支援し、妊孕性温存を実施する事ができた。臨床心理士が、がん・生殖医療のコーディネートと同時に患者の精神的ケアを行う事により、診療科間の連携が円滑に行われ、患者の自己決定がなされ、がん治療が遅延することなく妊孕性温存が行われたと考えられる。

今後、このような体制を本邦でも構築していくために、日本生殖心理学会と連携し、来年度 4 月からがん・生殖医療専門心理士の養成を始める事になっている。それにより、がん・生殖医療の相談を受け持つ知識とカウンセリング技能をもつ心理士が誕生し、施設間連携や患者・家族へ心理的支援を行えるような地域ネットワーク体制を整える事が可能になると考えられる。

分担研究者
福間 英祐 乳腺科 主任部長
研究協力者
坂本 正明 乳腺科 部長
越田 佳朋 乳腺科 部長
坂本 尚美 乳腺科 部長
角田 ゆう子 乳腺科 医長
佐川 倫子 乳腺科 医長
寺岡 晃 乳腺科 医長
中川 梨恵 乳腺科 医長
大内 久美 不妊生殖科 医長
木寺 信之 不妊生殖科
小石川 比良来 心療内科・精神科 部長
奈良 和子 臨床心理室
宮川 智子 臨床心理室
石川 恵 診療部事務室

嶋林 玲子 幕張クリニック看護師
川邊 由美子 亀田クリニック看護師
松崎 晃子 乳癌認定看護師

A. 研究目的

若年乳がん患者の将来の妊娠・出産の希望に対して、がん告知後の早い段階から妊孕性温存の情報提供と、患者が意思決定するための心理支援、妊孕性温存の実施について、当院でどのような体制を備えれば良いか、院内システム作りに取り組む。実際の診療に運用する事で、本邦での若年乳がん患者の妊孕性温存を考える心理社会的ケア体制の構築に役立てる事を目的とした。

B. 研究方法

1) 妊孕性温存の希望がある乳がん患者を速やかに不妊生殖科へ紹介頂くために、電子カルテ上に「がん生殖医療カウンセリング依頼テンプレート」を作成した。(参考資料1) 乳腺科医師より依頼の連絡が入ると、研究協力者である臨床心理士が、乳がん患者に妊孕性温存の情報提供、心理支援を行いながら自己決定をサポートする。その後、不妊生殖科の診療を行い、妊孕性温存を実施する。(参考資料2)

2) 若年乳がん患者の妊孕性温存を考える心理社会的ケア体制の構築に向けて、JSFP サイコソーシャルケア小委員会(研究協力者である臨床心理士1名が参加)、日本生殖心理学会がん生殖保存心理カウンセリング小委員会(研究協力者の臨床心理士2名が参加)、日本不妊カウンセリング学会、日本乳がん学会、日本がんサポーターズケア学会、若年乳がん患者の妊孕性温存に関する心理支援セミナー、日本総合病院精神医学会、思春期・若年成人乳がん患者・サバイバーのための教育・医療・就労支援国際シンポジウム、日本HBOCコンソーシアム、乳がん生殖に関するシンポジウム、日本生殖心理学会など、関連学会等に参加し情報収集、ニーズを把握し、緒学会との連携、多職種連携について意見交換などを行う。

C. 研究結果

1) 2015年度2月24日までに乳がん・生殖医療に紹介のあった乳がん患者は12例あり、卵子凍結は7例、胚凍結を3例実施した。温存を希望しなかったのは2例だった。乳がん・生殖依頼テンプレートを使用したのは4例で全体の33%であった。乳腺科の初診から乳がん・生殖医療の依頼までの日数は0日～89日で平均すると29.7日であった。乳がん治療開始前の依頼は8件、乳が

ん手術後で術後補助療法開始前が4件であった。

2) JSFP サイコソーシャルケア小委員会は、妊孕性温存を考える心理社会的ケア体制の構築に向けて毎月会議が開かれている。癌と診断されてまもなく生殖医療を訪れる乳がん患者の精神状態をアセスメントするために、IES-R(心的外傷性ストレス症状を測定するための質問紙)とK6(抑うつ不安を評価する質問紙)からなる見守りチェックリストを作成した。見守りチェックリストと使用した多施設協働の臨床試験について計画を立てている。

日本生殖心理学会がん生殖保存心理カウンセリング小委員会では、乳がん・生殖医療専門心理士の養成講座開設へ向け準備を行った。正しい医学的知識を習得すること、乳がん患者の生殖に関する適切な心理アセスメント、心理カウンセリング、心理療法を習得すること、多職種連携のスキルを習得する事を目標に講座内容を決め、講師等を依頼した。2016年度4月に開講予定である。

2015年5月29日に第14回日本不妊カウンセリング学会学術集会在「乳がん生殖」というテーマで行われた。乳がん・生殖医療の各病院の取り組みについて発表があった。

2015年7月3日～4日に第23回日本乳がん学会学術集会在が開かれた。乳がんのチーム医療がテーマであり、その中でも妊孕性温存は取り組むべき問題として取り上げられていた。

2015年8月29～30日に社団法人日本乳がんサポーターズケア学会(JASCC)第1回総会が行われた。乳がん医療における支持療法を確立し国民の福祉に寄与する事を理念とし、15の部会が設置された。その一つに妊孕性部会があり、国立がん研究センター中央病院の清水千佳子先生が部会長となり、

研究協力者の奈良が委員に選任された。国内の妊孕性温存に関する心理支援体制についての動向や鈴木班の研究について説明を行った。

2015年10月12日に国立成育医療研究センターで行われた若年がん患者の妊孕性温存に関する心理支援セミナーでは、研究協力者の奈良が、がん・生殖医療カウンセリングの取り組みと実践について発表した。

2015年11月27日-28日に第28回日本総合病院精神医学会が行われ、研究協力者である奈良と宮川で総合病院におけるがん・生殖医療への取り組みについて発表した。

2015年11月13日-15日、上海で行われたISFP(国際妊孕性温存学会)に参加した。アジアのがん・生殖の現状について意見交換を行った。

2015年1月9日に思春期・若年成人がん患者・サバイバーのための教育・医療・就労支援の国際シンポジウムが開かれ、包括的な支援について知見を深めた。

2016年1月24日に第4回日本HBOCコンソーシアム学術集会が開かれた。HBOCデータベース整備への取り組みとして試験運用が終わり、全国展開するシステムが発表された。乳がんと卵巣がん患者のよりよいQOLのためにがん生殖医療についての発表があった。

2016年2月7日にJSFPがんと生殖に関するシンポジウムが開催され、男性がんと生殖機能の温存を考えるがテーマであった。研究協力者の奈良が「がん・生殖医療カウンセリングの取り組み～男性がん患者の精神的サポートを考える～」で当院の取り組みや男性がん患者への心理支援について発表を行った。

2016年2月20日に日本生殖心理学会第7回継続研修会が行われ、協力研究者の奈良

が生殖心理カウンセリングのフロントラインとして、がん生殖医療の臨床、多職種連携について発表した。

2016年2月21日に第13回日本生殖心理学会学術集会が開かれ、がん・生殖外来陪席における分析結果や、がん・生殖医療のサイコソーシャルケア体制についての発表などがあった。

D. 考察

1) 当院では日本生殖心理学会認定の生殖心理カウンセラーである臨床心理士が、がん患者の妊孕性温存の窓口になっている。がん・生殖医療依頼テンプレートの使用率は33%で十分に浸透していないが、依頼窓口を一本化することで混乱することなく連携できていると考えられる。依頼までの日数は早いと0日、遅いと89日であったが、乳腺科初診時に妊孕性温存の希望が患者から表明されれば早期に紹介され、患者が妊孕性について触れない場合は術後治療開始前に乳腺科医師から妊孕性温存について説明があり紹介となっていた。当院は臨床心理士が窓口となりがん・生殖医療のコーディネートをする事により、診療科間の連携が円滑に行われ、がん治療が遅延する事なく10例の妊孕性温存が実施できたと考えられる。これはNorthwestern大学のPatient Navigatorに類似したシステムを当院に築けたのではないかとと思われる。

2) 国内学会では、がん治療施設の妊孕性温存の認識は進み、がん・生殖医療に取り組む生殖医療施設は増えてきているが、妊孕性温存方法などを含むがん・生殖医療の知識や実施施設の情報の共有がまだ不十分である。

看護職は心理支援の必要性も感じているが、協働して継続支援をするシステムがなく、連絡・相談方法など施設間連携システ

ムの構築を求める声が多く聞かれた。

国立がんセンターでは、がん患者の妊孕性温存に対する相談窓口を開設予定であるとの事だが、患者のがんの状態、ニーズを聞き取り、がん・生殖医療の実施施設に結びつけるのは容易ではない。がん・生殖医療や施設間連携について知識がないと上手く機能しないのではないかという意見があった。

がん・生殖医療の情報の普及と、地域連携のためのネットワーク構築が課題であると言える。日本生殖心理学会が来年度から、がん・生殖医療専門心理士の養成を始める事で、がん・生殖医療の相談を受け持つ知識と技能をもつ心理士の誕生が期待される。

国際学会でのがん・生殖医療についての意見交換によると、イタリア、イギリスでは精神的支援として医師が患者感情に配慮して説明を行うに留まっていた。オーストラリアでは、地域や施設によって異なるが、生殖機能保存登録所や登録制度、倫理規定などが定められていた。一部では精巣組織凍結などの実験的な保存も可能であるとの話があった。オーストラリアでも多職種共同支援モデルによる継続的な支援を目指しているとの事であったが、実際のモデル提示はなかった。

E. 結論

当院では妊孕性温存の依頼窓口を定め、がん・生殖医療の知識を持ち、精神的サポートを行える臨床心理士が情報提供を行い、患者の自己決定を支援し、妊孕性温存を実施する事ができた。臨床心理士が、がん・生殖医療のコーディネートする事により診療科間の連携が円滑に行われ、がん治療が遅延することなく妊孕性温存が行われたと考えられる。これは Northwestern 大学の Patient Navigator に類似したシステムを

当院内に築けたのではないと思われる。

今後、このような体制を本邦でも構築していくために、日本生殖心理学会と連携し、来年度4月からがん・生殖医療専門心理士の養成を始める事になっている。それにより、がん・生殖医療の相談を受け持つ知識とカウンセリング技能をもつ心理士が誕生し、施設間連携や患者・家族へ心理的支援を行える地域ネットワーク体制を整えていく事が可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

1) 高木清考 大内久美

「乳がん妊孕性温存患者に対する早期カウンセリングとランダムスタート法の治療効率への有用性の検討」日本産科婦人科学会第67回学術講演会 生殖補助医療 7 oncofertility, 一般演題；パシフィコ横浜(神奈川県)；2015年4月11日

2) 奈良和子 福間英祐 高木清考

「がん・生殖医療カウンセリングの取り組みと実践」厚生労働科学研究(がん政策研究)推進事業 若年がん患者の妊孕性温存に関する心理支援セミナー；国立研究開発法人国立成育医療研究センター講堂(東京都)；2015年10月12日

3) 奈良和子 高木清考 大内久美 木寺

信之 「がん・生殖医療カウンセリングの取り組みと今後の展望」第33回日本受精着

床学会学術講演会 ワークショップ7「生殖医療における心理支援の展望—がん生殖を通して—」; T F Tビル (東京都); 2015年11月26日

4) 奈良和子 宮川智子 小石川比良来 高木清考 「総合病院におけるがん・生殖医療への取り組み」第28回日本総合病院精神医学会総会; あわぎんホール (徳島県); 2015年11月27日

5) 奈良和子 高木清考 大内久美 木寺信之 「がん・生殖医療カウンセリングの取り組み～男性がん患者の精神的サポートを考える～」がんと生殖に関するシンポジウム2016 日本がん・生殖医療学会; 都市センターホテル (東京都); 2016年2月7日

6) 奈良和子 宮川智子 高木清考 「総合病院における生殖心理カウンセラーの取り組み～がん生殖医療を中心として～」日本生殖心理学会第7回継続研修会 生殖心理カウンセリングのフロントライン; 泉ガーデンコンファレンスセンター (東京都); 2016年2月20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案
なし

3. その他
なし

がん生殖医療依頼テンプレート



病名告知: 告知済 告知日 年 月 日
告知していない はっきりは告知していない
その他

がん治療: 当てはまるにシ点、これまでの治療内容や今後の予定を教えてください。

まだ治療は始まっていない

手術: 予定 施行済み(年 月 日) 術名

放射線治療: 部位 開始予定 施行済み(年 月 日~)

ホルモン療法: 開始予定 施行(年 月 日~)薬剤名

化学療法: 開始予定 施行(年 月 日~)薬剤名

治療開始までの猶予期間: 猶予期間はない 妊孕性温存後すぐ治療

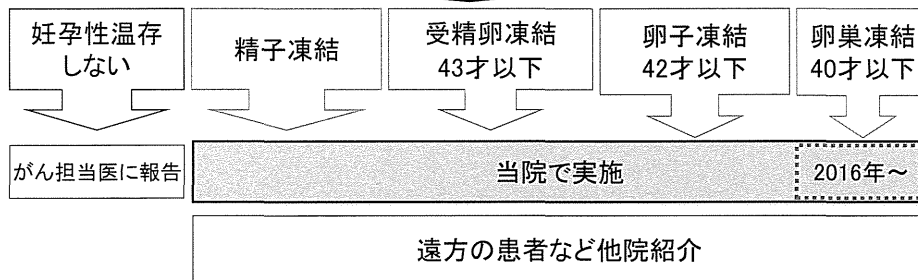
なるべく早く その他

(一部抜粋)

亀田総合病院のがん・生殖医療の流れ

主科担当医 ①がん・生殖医療の依頼(テンプレート記載)
 ②「がん・生殖医療の予約」の連絡→心理士(奈良・宮川)へ

①がん生殖カウンセリング(情報提供・見守りリスト・相談・自己決定支援)の実施
 ②不妊生殖科 初診 (AMHなど卵巣予備能の評価・ICなど)



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki N	Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or in vitro activated technology.	Human Reproduction	30(11)	2461-2642	2015
Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapman C.	Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management.	Hum Reprod Update.	21(3)	329-39.	2015
Fujimoto A, Morishima K, Harada M, Hirata T, Osuga Y, Fujii T	Elective single-embryo transfer improves cumulative pregnancy outcome in young patients but not in women of advanced reproductive age.	J Assist Reprod Genet	[Epub ahead of print]		2015
Harada M, Nose E, Takahashi N, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Fujii T, Osuga Y.	Evidence of the activation of unfolded protein response in granulosa and cumulus cells during follicular growth and maturation.	Gynecol Endocrinol	31(10)	783-7.	2015
Harada M, Takahashi N, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y.	Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles.	J Assist Reprod Genet	32(5)	685-9.	2015

原田美由紀、大須賀穰	子宮内膜症と妊孕性温存一重症子宮内膜症患者に対する治療戦略としての可能性一	医学のあゆみ	253(4)	303-6.	2015
片倉和香子、拝野貴之、大野田晋、鴨下桂子、山本瑠伊、加藤淳子、杉本公平、岡本愛光	乳がんに対する化学療法および片側付属器切除術後の早発卵巣不全に対しホルモン療法を施行し生児を得た一例	東京産科婦人科学会誌	64(4)	612-6	2015
佐藤琢磨、拝野貴之、稲川早苗、笠原佑太、斉藤三和、大野田晋、鴨下桂子、山本瑠伊、加藤淳子、川口里恵、杉本公平、岡本愛光	当院生殖外来への乳がん患者診察依頼状況についての検討	日本受精着床学会雑誌	32(2)	253-6	2015
杉本公平、稲川早苗、鴨下桂子、拝野貴之、岡本愛光	がん・生殖医療における精神的サポート体制構築の取り組み	日本不妊カウンセリング学会誌	14(2)	130-42	2015
稲川早苗、杉本公平、大野田晋、拝野貴之、岡本愛光	がん・生殖医療の精神的サポートにおける医師・看護師の連携体制について	日本不妊カウンセリング学会誌	14(2)	173-7	2015
杉本公平、稲川早苗、鴨下桂子、拝野貴之、岡本愛光	がん・生殖医療における精神的サポートでの連携	産婦人科の実際	64(8)	1047-1051	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Ovarian tissue cryopreservation using vitrification and/or *in vitro* activated technology

Nao Suzuki*

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

*Correspondence address. E-mail: nao@marianna-u.ac.jp

Submitted on July 29, 2015; resubmitted on July 29, 2015; accepted on July 30, 2015

Slow freezing has been a standard method for ovarian tissue cryopreservation and transplantation (OTCP), while vitrification is commonly used for cryopreservation of embryos, oocytes and sperm. We have conducted preclinical studies using cynomolgus monkeys since 2006 (Hashimoto *et al.*, 2010; Suzuki *et al.*, 2012) and clinical studies since 2010, reporting a live birth after OTCP with vitrification (Kawamura *et al.*, 2013; Suzuki *et al.*, 2015). As discussed in their opinion article in this issue of *Human Reproduction* (Meirow *et al.*, 2015), it seems to be difficult to compare slow freezing with vitrification and determine which is better. The live birth rate might be thought of as a useful parameter for comparing the two procedures, but it is not actually very useful because the number of primordial follicles in ovarian tissues cannot be counted before transplantation. Vitrification can be performed quickly and easily using a commercially available kit without the need for expensive equipment. Such convenience is a great advantage. However, it is important to determine the optimal conditions for vitrification by taking into consideration the safety and efficacy of cryoprotectants.

It may be considered preferable to avoid OTCP in patients with premature ovarian insufficiency (POI) because they only have a small number of primordial follicles. However, we have performed '*in vitro* activated' (IVA) OTCP (Kawamura *et al.*, 2013; Suzuki *et al.*, 2015) in patients with POI for two reasons. First, POI is a progressive condition and the number of primordial follicles continues to decline. If an ovary is cryopreserved, hormone therapy can be given to induce follicular development and preparations can be made for IVA. Second, ovarian tissues need to be cultured for 48 h for IVA. Because all of the ovarian tissues harvested cannot be activated at the same time, some tissue must be cryopreserved without culture. It is preferable to perform IVA OTCP after harvesting, but residual ovarian tissue needs to be cryopreserved even in such a case. Meirow *et al.* are concerned about the safety of performing IVA OTCP after one to two cycles of chemotherapy. We do not think that IVA OTCP should be performed near the start of chemotherapy and have never performed it after one or two cycles of treatment. It is recommended that IVA OTCP should be performed when the patient is not

undergoing chemotherapy because of the risk of birth abnormalities as Meirow *et al.* stated. We think that IVA OTCP should be performed in patients with progressive POI, including those with mosaic Turner syndrome, and in cancer patients aged 35 years or older. The International Society for Fertility Preservation (ISFP) and other reports recommend that OTCP should be performed at up to the age of 35–37 years because the number of primordial follicles is reduced by nearly 90% around that age (von Wolff *et al.*, 2011; ISFP Practice Committee, 2012; Wallace *et al.*, 2014). The number of primordial follicles is the key determinant of whether live birth can be achieved after OTCP and the possibility of successful live birth after OTCP increases if patients are younger. When patients are in their late 30s the live birth rate is low after freezing unfertilized eggs, while if fertilized eggs are frozen a considerable number of eggs have to be frozen. Thus we consider that cancer patients aged 35 years or older should try to give birth using IVA OTCP as soon as possible after achieving remission with cancer treatment, and thereafter should undergo conventional OTCP to extend graft survival and obtain normal endocrine function for a long time regardless of their age or the type of cancer. However, there is concern that PI3K/PTEN signaling may induce tumor cell growth in ovarian tissue during IVA. If OTCP can be done in cancer patients without minimal residual disease, then IVA OTCP can be performed under treatment with a PI3K stimulator and PTEN inhibitor. It may be possible to only perform ovarian fragmentation to disrupt Hippo signaling in patients who should have children and raise them as quickly as possible. We are currently investigating the usefulness of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients by using two OTCP methods. Donnez *et al.* have brought a splendid breakthrough in this field, which is beneficial for young cancer patients around the world (Donnez *et al.*, 2004). We hope that the addition of vitrification and/or IVA for OTCP will enable more cancer patients to have children in the future.

Author's role

The author contributed to the conception and writing of this comments.

Funding

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

Conflict of interest

None declared.

References

- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;**364**:1405–1410.
- Hashimoto S, Suzuki N, Yamanaka M, Hosoi Y, Ishizuka B, Morimoto Y. Effects of vitrification solutions and equilibration times on the morphology of cynomolgus ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2010;**2**:501–509.
- ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012;**29**:465–468.
- Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;**43**:17474–17479.
- Meirow D, Roness H, Kristensen SG, Andersen CY. Optimizing outcomes from ovarian tissue cryopreservation and transplantation; activation versus preservation. *Hum Reprod* 2015;**30**:2453–2456.
- Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi S, Takae S, Yamanaka M, Yamochi T, Takenosita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. Assessment of long-term function of heterotopic transplants of vitrified ovarian tissue in cynomolgus monkeys. *Hum Reprod* 2012;**8**:2420–2429.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;**30**:608–615.
- von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011;**284**:427–435.
- Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;**15**:1129–1136.

Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management

Mauricio Simões Abrão^{1,*}, Felice Petraglia², Tommaso Falcone³, Joerg Keckstein⁴, Yutaka Osuga⁵, and Charles Chapron^{6,7,8}

¹Endometriosis Division, Obstetrics and Gynecological Department – Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil ²Obstetrics and Gynecology, Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena, Italy ³Obstetrics, Gynecology and Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Endometriosis, Villach Hospital, Villach, Austria ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan ⁶Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP- HP), Groupe Hospitalier Universitaire (GHU) Ouest, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Cochin, Department of Gynecology Obstetrics II and Reproductive Medicine, 75679 Paris, France ⁷Institut Cochin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité CNRS (UMR 8104), Paris, France ⁸Inserm, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Unité de recherche U1016, Paris, France

*Correspondence address. Rua São Sebastião, 550, 04708-001, São Paulo, SP, Brazil. Tel: +55-11-5180-3344; Fax: +55-11-5180-3351; E-mail: msabrao@mac.com

Submitted on September 29, 2014; resubmitted on December 18, 2014; accepted on January 6, 2015

TABLE OF CONTENTS

- Introduction
 - Methods
 - Clinical symptoms and co-morbidities
 - Modalities for pre-operative diagnosis of deep endometriosis
 - Anatomical and histological characteristics
 - Number of intestinal DE lesions
 - Size of the intestinal DE lesion(s)
 - Extent of bowel circumference involvement
 - Depth of lesions
 - Distance to the anal verge
 - Histological pattern classification
 - Lymphatic dissemination
 - Parameters to be considered for surgery
 - Surgery, complications and recurrences
 - The modern management of bowel endometriosis and quality of life
 - Conclusions
-

BACKGROUND: Deep endometriosis invading the bowel constitutes a major challenge for the gynecologist. In addition to the greater impact on pain, the high incidence of surgical morbidity involved with bowel endometriosis poses a therapeutic dilemma for the surgeon. Intestinal involvement by deep endometriotic nodules has been estimated to occur in 8–12% of women with endometriosis. Individual and clinical factors, pre-operative morphologic characteristics from imaging, surgical considerations and impact on quality of life are critical variables that should be considered in determining the best therapeutic strategy for a patient with deep endometriosis involving the sigmoid and/or the rectum. Pre-operative planning is fundamental for defining the optimal therapeutic strategy; patient counseling of treatment options, and when surgery is indicated, involvement of a multidisciplinary surgical team is required.

METHODS: The PubMed and Cochrane database were searched for all original and review articles published in English, French and Italian, until June 2014. Search terms included 'deep endometriosis', 'surgical and clinical approach', 'bowel disease', 'quality of life', 'management of deep endometriosis'. Special attention was paid to articles comparing features of discoid and segmental resection.

RESULTS: The rationale for the best therapeutic options for patients with deep endometriosis has been shown and an evidence-based treatment algorithm for determining when and which surgical intervention may be required is proposed. In deciding the best treatment option for patients with deep endometriosis involving the sigmoid and rectum, it is important to understand how the different clinical factors and pre-operative morphologic imaging affect the algorithm. Surgery is not indicated in all patients with deep endometriosis, but, when surgery is chosen, a complete resection by the most appropriate surgical team is required in order to achieve the best patient outcome.

CONCLUSION: In women with deep endometriosis, surgery is the therapy of choice for symptomatic patients when deep lesions do not improve with a medical treatment.

Key words: deep endometriosis / ultrasound / MRI / minimally invasive surgery / recurrence

Introduction

Deep endometriosis (DE) invading the bowel constitutes a major challenge for the gynecologist. In addition to the greater impact on pain (Fauconnier and Chapron, 2005; Jacobson et al., 2009), the high incidence of surgical morbidity involved with bowel (Vercellini et al., 2009a; Roman et al., 2011; Ruffo et al., 2012) poses a therapeutic dilemma for the surgeon (Chapron et al., 2004; Abrão et al., 2007). Intestinal involvement by deep endometriotic nodules has been estimated to occur in 8–12% of women with endometriosis (Seracchioli et al., 2007; Wills et al., 2008), and colorectal disease represents almost 90% of these cases (Coronado et al., 1990; Bailey et al., 1994; Tran et al., 1996; Jerby et al., 1999; Remorgida et al., 2007; De Cicco et al., 2011).

Deep endometriosis is defined as endometriosis involving the bowel only if the muscularis layer is affected (Chapron et al., 2010) (Fig. 1). Lesions with dense adhesions and/or endometriotic infiltration up to the bowel serosa are not considered DE, because these lesions usually are <5 mm in depth. To determine the best therapeutic options for patients with DE involving the sigmoid and/or rectum, it is important to understand the roles of clinical factors, pre-operative morphologic characteristics from imaging, surgical considerations, recurrence rate and impact on quality of life. The analysis of all these parameters may contribute to restraining the current trend toward excessive use of laparoscopic colorectal resections (Acién et al., 2013).

The present review produces an overview of the main critical factors that should be considered in determining the best therapeutic options for patients with DE and proposes an evidence-based treatment algorithm in determining when may be required and which surgical intervention should be chosen.

Methods

This review is based upon a literature search in PubMed and Cochrane database focusing on original and review articles published in English, French and Italian, until June 2014. Search terms included 'deep endometriosis', 'surgical and clinical approach', 'bowel disease'. Special attention was paid to articles comparing features of discoid and segmental resection. Reference lists from all relevant original articles and review articles were consulted in order to identify additional studies. This preliminary search resulted in 291 articles. To ensure the relevance of the publications retrieved, additional inclusion criteria were applied which contained an explanation of the surgical technique used as well as an adequate follow-up phase describing data on at least one of

the following terms: post-operative complications, evaluation of pain (dysmenorrhea, dyspareunia, chronic non-menstrual pelvic pain) and management of deep endometriosis. This second screening resulted in 167 citations. Additionally, the terms: quality of life (pre-operative versus post-operative), fertility and recurrence rate were also considered, resulting in 35 articles. The citations whose content did not address the specific proposed objectives in this study were excluded. Finally, a total of 122 articles were retained for analysis.

Clinical symptoms and co-morbidities

Compared with peritoneal and ovarian endometriosis, DE is associated more frequently with dysmenorrhea, dyspareunia, noncyclic pelvic pain and infertility (Ruffo et al., 2010; Chapron et al., 2012), as well as specific bowel symptoms, including cyclic bowel alterations, dyschezia and rectal bleeding (Remorgida et al., 2007). The bowel disease affects patient quality of life as it can increase the number of evacuations or cause progressive constipation leading to bowel obstruction (Bailey et al., 1994; Garry et al., 2000; Redwine and Wright 2001; Darai et al., 2007a; Dousset et al., 2010; Fourquet et al., 2011). A prospective study performed by Roman et al. (2012) demonstrated that women presenting with rectal endometriosis were more likely to present a high prevalence of digestive complaints, such as cyclic defecation pain and cyclic constipation, although these complaints were also frequent in women with deep endometriosis without digestive involvement. Rectal stenosis was observed in 26.4% of women with rectal endometriosis, suggesting that various digestive complaints may be unrelated to rectal infiltration by the deep endometriotic nodules. Symptoms can be similar to irritable bowel syndrome and may even mimic colonic adenocarcinoma (Haggag et al., 2011). The degree of symptoms may not be correspondent to the size of the lesions and painful symptoms are not indicative of surgical intervention. Some patients with extensive rectosigmoid endometriosis can be almost asymptomatic (Chapron et al., 2010), while others with small lesions can present severe symptoms. This makes it more difficult to indicate an intervention, especially with radical surgery (Darai et al., 2007b).

In several patients, the presence of deep endometriosis coincides with other forms of endometriosis. When only rectosigmoid lesions patients were evaluated, 48 and 84% had ovarian endometriosis and retrocervical lesions, respectively (Goncalves et al., 2010). These findings are relevant

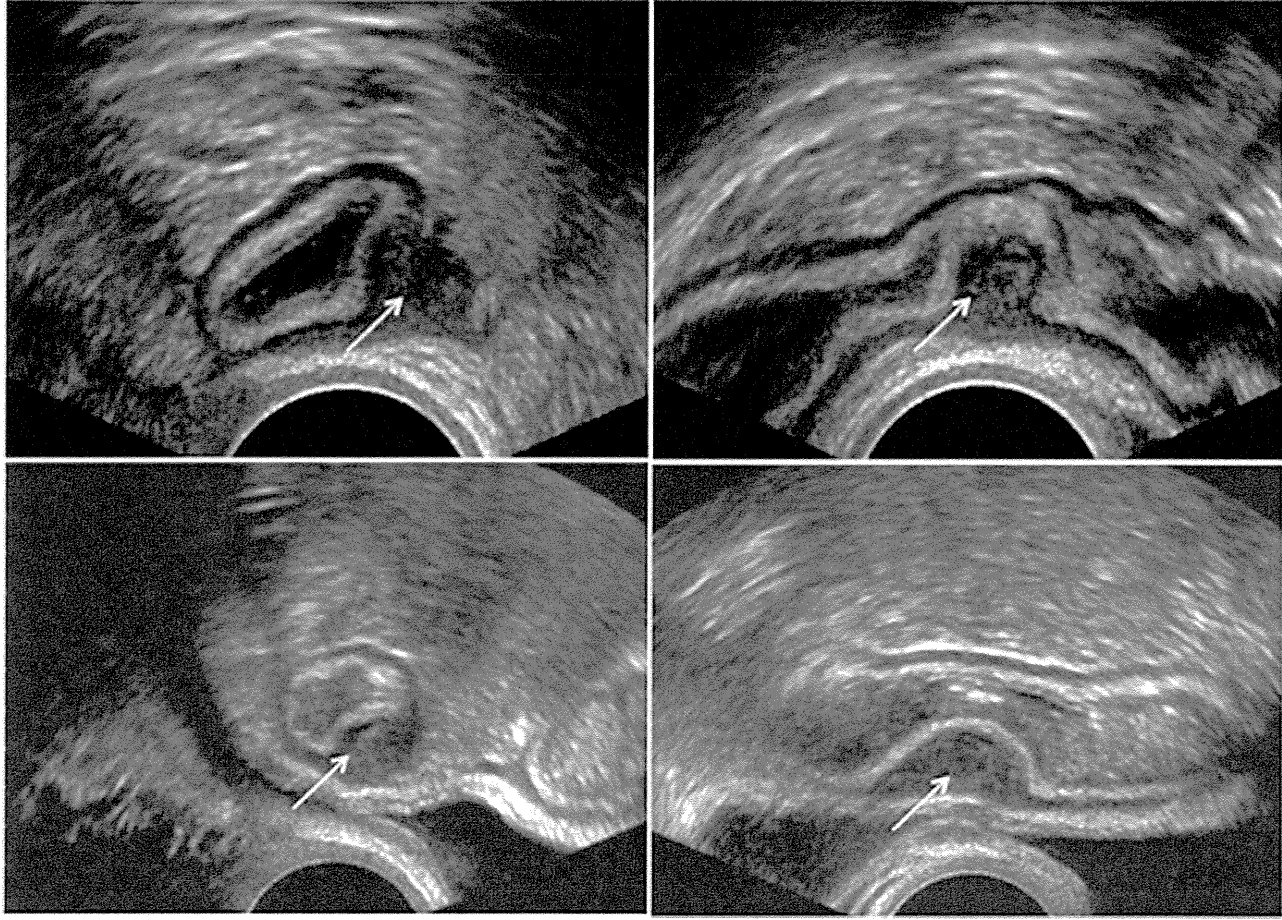


Figure 1 Transvaginal ultrasound showing a hypoechoic lesion suggesting endometriosis compromising the muscularis layer of the rectum.

findings) should be considered in the treatment algorithm of patients with DE. Surgery should be indicated only in the following situations: (i) patients who present with significant pain such as dyspareunia and dyschezia (VAS > 7) (Anaf et al., 2000; Chapron et al., 2012) that results in major impairment of quality of life; (ii) patients who present with signs of bowel obstruction; and (iii) patients who have failed previous *in vitro* fertilization (IVF) cycles (Lutman et al., 2005). Symptomatic patients approaching menopause may be treated more conservatively, in comparison to younger patients with advanced disease and severe symptoms.

Asymptomatic patients whose lesions were diagnosed on clinical exam and/or radiologic findings do not systematically warrant surgery. However, a large lesion that compromises the lumen of the recto-sigmoid, a severe hemorrhage, or a progressive disease, can be an indication for surgery (Bachmann et al., 2014).

The best treatment approach for infertile patients with asymptomatic bowel lesion is still controversial. There is only one prospective study showing that surgery improved IVF for patients with bowel endometriosis. This study was limited however by its lack of proper randomization (Blanchi et al., 2009). Only after two IVF failures should bowel surgery be considered due to the lack of Level I evidence that surgery may improve pregnancy rates. In cases of infertility associated with pain, both options of surgery and ART have been shown to result in a satisfactory chance of

considering the other possible sites whenever the disease is present in the bowel (Chapron et al., 2003). Both superficial peritoneal and ovarian endometrioma may be found in association with DE in variable percentages, thus contributing to the intensity of painful stimuli as well as to the infertility status (Chapron et al., 2012), and also contributing to the question of whether DE is an independent form of the disease or represents the most severe clinical representation (Actien and Velasco, 2013). Indeed, some cases of DE are described at a second surgery for endometriosis, and the history of a previous surgery is a marker for severity of the disease (Sibude et al., 2014). In a series of recent studies, it has been shown that DE is associated in >70% of cases with adenomyosis (Lazzeri et al., 2014), raising the question of common pathogenic mechanisms underlying such pathologies (Ferreiro et al., 2009a, b; Di Donato and Seracchioli, 2014). Other concurrent chronic inflammatory diseases have also been found in association with DE, such as inflammatory bowel disease (Jess et al., 2012).

The relationship between DE and infertility is controversial (van Dijk et al., 2011). There are no studies showing that bowel endometriosis causes more infertility than other locations of the disease, and in most cases of bowel disease, the other sites are also compromised (Somigliana et al., 2007; Chapron et al., 2009). So it is difficult to determine the specific contribution of each affected sites. Individual (age, hormonal status, desire for fertility) and clinical factors (intensity of pain, pre-operative

pregnancy (De Ziegler et al., 2010). When surgery is indicated, there are two options concerning the surgical modalities. Firstly, the pregnancy rate after minimally invasive procedures (shaving and discoid excision) seemed to be higher in a preliminary study, when compared with segmental resection (Mohr et al., 2005). Secondly, some studies have demonstrated high pregnancy rates after laparoscopic bowel resection, for symptomatic women: from 41.6 to 45.5% of women wishing to conceive after surgery (Darai et al., 2008; Ferrero et al., 2009a, b; Minelli et al., 2009; Meuleman et al., 2014). If the pain is not severe and the desire for pregnancy is the priority, proceeding to ART is the best approach. On the other hand, in cases with debilitating pain, in patients with moderate (stage III) or severe (stage IV) endometriosis (intestinal and/or other sites of disease), surgery is indicated first and ART is proposed when no pregnancy occurs, resulting in a delay of >6 months (Pagidas et al., 1996).

In a prospective, multicenter study performed by Ballester et al. (2012), ICSI-IVF offered a high cumulative pregnancy (CPR) rate in patients without prior surgery for deep infiltrating endometriosis. A progressive increase in the CPR was observed after one, two and three ICSI-IVF cycles/patient, 29.3, 52.9 and 68.6%, respectively. However, determinant factors of the CPR should be considered, such as the presence of adenomyosis, anti-Mullerian hormone levels and the patient age. In patients with colorectal endometriosis, the presence of adenomyosis appears to be a negative determinant factor of fertility outcome in ICSI-IVF.

A review evaluating the effect of conservative surgery for rectovaginal and rectosigmoid endometriosis on reproductive performance demonstrated that the mean pregnancy rate after surgery in all patients who wanted to become pregnant, independently of pre-operative fertility status and IVF performance, was 39%, but in patients who conceived spontaneously, the pregnancy rate was only 24% (Vercellini et al., 2012).

When the patient's priority is to conceive, there is no clear consensus (first surgery or first ICSI-IVF), which determines the fertility outcome. Within this same reasoning, the results of Cohen et al. (2014) suggested a potential benefit of combining surgery and medically assisted reproduction (*in vitro* fertilization and intrauterine insemination) on fertility outcomes in patients with bowel endometriosis, whereas in patients with DE without bowel involvement, a high spontaneous pregnancy rate was reported.

Recently, in preliminary results related to women with colorectal endometriosis, the overall pregnancy rate after primary surgery, followed or not by IVF, reached up to 66% (ENDORE – WCE Sao Paulo, 2014).

For asymptomatic patients and when the pelvic pain is not a deleterious symptom to the patient, assisted reproductive technology must be the first-line option for the treatment of infertility.

Modalities for pre-operative diagnosis of deep endometriosis

Deep endometriotic nodules involving the retrocervical region, uterosacral ligaments, vagina and recto-sigmoid must be accurately detected pre-operatively, so, the adequate use of complementary diagnostic methods is very important. The use of the ENZIAN-score (Tuttlies et al., 2005) can also be helpful for planning the surgical procedure.

In multiple published studies, transvaginal ultrasound (TVUS) with bowel preparation has shown a superior sensitivity (75–98%) for

detecting DE compared with magnetic resonance imaging, transrectal ultrasonography, computer tomography and clinical examination (Abrao et al., 2007; Pronio et al., 2007). When endometriosis involves the recto-sigmoid, TVUS with bowel preparation is able to define not only the size and number of lesions, but also the depth of invasion into the bowel wall and the distance from the anal verge (Guerriero et al., 2008; Hudelist et al., 2009; Goncalves et al., 2010). For these patients, pre-operative TVUS must be the first-line imaging modality (Piketay et al., 2009; Goncalves et al., 2010). Recently, a well-defined protocol for performing an accurate TVUS evaluation in cases of DE has been proposed and may represent a valid pre-surgical approach (Exacoustos et al., 2014). Some authors recommend that the pre-operative work-up should also include a colonoscopy and magnetic resonance imaging (MRI) (Zanardi et al., 2003). Meuleman et al. (2011) described that, in 59% of the studies analyzed, the pre-operative assessment of bowel endometriosis included barium enema (26%), computerized tomography (31%) and/or MRI (28%). After diagnosis, pre-operative planning along with patient counseling is fundamental for defining the optimal therapeutic strategy and, when surgery is indicated, involvement of a multidisciplinary surgical team is required.

Anatomical and histological characteristics

According to the Sampson's theory concerning endometriosis pathogenesis (Sampson, 1927), endometriotic lesions affect the recto-sigmoid starting from the serosa, invade towards the lumen of the bowel and finally infiltrate the rectal wall. The fibrotic component represents around 80% of the lesions in cases of intestinal endometriosis and therefore, surgical management is more difficult (Thomassin et al., 2004). In this context, it is important to evaluate the surgical treatment carefully, considering the risk of complications associated with these complex procedures (Abrao et al., 2006; Benbara et al., 2008). With this understanding, it is important to precisely define the parameters that are crucial to determine the best surgical approach. These parameters are described below.

Number of intestinal DE lesions

Multifocality is one of the main characteristics of DE, especially when the intestinal tract is involved (Chapron et al., 2003). When deep endometriosis affects the recto-sigmoid, multifocal bowel lesions are observed in 40% or more patients (Remorgida et al., 2005; Chapron et al., 2006). Kavallaris et al. (2003) reported that for rectal endometriosis, multifocal involvement (defined as presence of deep lesions within 2 cm area of the main lesions) and multicentric involvement (defined as a satellite deep nodule found >2 cm from the main lesions) were observed respectively in 62 and 38% of the cases. These histopathological observations were in accordance with the observations of Anaf et al. (2004) who demonstrated that deep endometriotic lesions infiltrate the large bowel wall preferentially along the nerves, even at a distance from the palpated nodule, while the mucosa is rarely and only focally involved.

Size of the intestinal DE lesion(s)

Lesions larger than 3 cm in diameter require a segmental resection in order to avoid significant distortion of the bowel axis and subsequent stricture (Abrao et al., 2008; Moawad et al., 2011). Alternatively, an