

Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles

Miyuki Harada · Nozomi Takahashi · Tetsuya Hirata ·
Kaori Koga · Tomoyuki Fujii · Yutaka Osuga

Received: 29 January 2015 / Accepted: 2 March 2015 / Published online: 11 March 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract

Purpose To evaluate whether laparoscopic excision of endometrioma exerts a qualitative effect on ovarian function. **Methods** A retrospective analysis of oocytes retrieved in 25 cycles of 21 patients undergoing IVF treatment with controlled ovarian stimulation. The number of oocytes recovered from ovaries with a history of excision of endometrioma (E-Ov) were compared to those from contra-lateral healthy ovaries (H-Ov) as for the analysis of a quantitative effect of surgery. As for the analysis of a qualitative effect, 55 oocytes from E-Ov were compared to 128 oocytes from H-Ov in terms of normal fertilization rate and the rate of top-quality embryos per normally fertilized eggs. Furthermore, 10 embryos derived from oocytes recovered from E-Ov were compared to 24 embryos derived from oocytes from H-Ov in terms of clinical and on-going pregnancy rates per embryos in 34 single embryo transfer cycles.

Results Mean number of oocytes recovered from E-Ov was significantly smaller than that from H-Ov (2.2 ± 2.0 vs. 5.1 ± 3.3 , $P=0.009$). There was no difference between oocytes from E-Ov and H-Ov as for normal fertilization rate (63.6 % vs. 69.5 %, $P=0.43$) and the rate of top-quality embryos (40.0 % vs. 49.0 %, $P=0.34$). Clinical and on-going pregnancy rates per embryos were also similar in embryos derived from oocytes recovered from E-Ov and H-Ov (40.0 % vs. 25.0 %, $P=0.39$ and 20.0 % vs. 20.8 %, $P=0.96$).

Capsule The quality of oocytes recovered from the ovary with a history of laparoscopic excision of endometrioma is not inferior to the quality of oocytes from contra-lateral healthy ovary.

M. Harada (✉) · N. Takahashi · T. Hirata · K. Koga · T. Fujii ·
Y. Osuga

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo, Tokyo 113-8655, Japan
e-mail: haradam-ky@umin.ac.jp

Conclusions The quality of oocytes recovered from the ovary with a history of laparoscopic excision of endometrioma is not inferior to the quality of oocytes from contra-lateral healthy ovary.

Keywords Laparoscopic excision · Ovarian endometrioma · Ovarian function · In vitro fertilization · Oocyte · Single embryo transfer

Introduction

Endometriosis affects up to 10 % of the women in reproductive age [1, 2], with 17–44 % of the women with endometriosis affected by endometrioma [3]. Since the women with endometriosis are often complicated with infertility [4–7], we should especially be careful about the ovarian function in making decision of therapeutic approach.

Laparoscopic excision has been a common surgical approach for endometrioma. However, concerns have been raised recently as for the detrimental effects of excision on ovarian function. Along with the emerging role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) level as a marker for the quantitative aspect of ovarian function [8], the expanding body of literature has been reporting a negative quantitative effect of excision with lower AMH levels after surgery [9, 10]. Although AMH levels are easy to measure, the reliability of AMH measured by current methods as a marker of ovarian reserve has been questioned by some authors [11, 12]. In addition, AMH levels do not necessarily reflect a quantitative effect of excision because this methodology cannot exclude a possible compensatory effect of intact gonad when the excised endometrioma is unilateral [13]. Above all, AMH levels do not provide any information on the qualitative effect of excision.

Another method to assess the ovarian function is to examine the ovarian response to controlled ovarian stimulation (COS). Especially, comparing the affected ovary and the contra-lateral healthy ovary of the same women with a history of excision of unilateral endometrioma is an efficient way to assess the effect of excision. This study design was applied to evaluate the effect of excision of endometrioma in 6 reports so far [14–19]. Five of them reported the lower numbers of dominant follicles and/or retrieved oocytes in affected gonads, suggesting a quantitative effect of excision [15–19]. The fate of the retrieved oocytes, that is, a qualitative effect of excision, was assessed only in one paper by Ragni et al. [17]. They showed the fertilization rate and the rate of high quality embryos were similar in oocytes from affected and contra-lateral ovaries, suggesting that excision of endometrioma does not exert a qualitative effect. Unfortunately, as they discussed, they failed to evaluate whether each embryo achieved implantation and pregnancy, the most reliable markers for the quality of an embryo, because more than one embryos were transferred in most cases.

Current lack of the evidence regarding a qualitative effect of excision of endometrioma drove us to conduct the present study comparing the oocytes from the ovary operated for endometrioma to those from the contra-lateral healthy ovary of the same patients. In addition, we took the advantage of our routine practice of single embryo transfer (SET), which enable us to examine the fate of each embryo. The main aim of the present study was to evaluate whether the past laparoscopic excision of endometrioma affects the developmental competence of oocytes recovered from operated ovary.

Material and methods

Cases were the patients who underwent in vitro fertilization (IVF) treatment with COS from May 2010 to April 2013 in our university hospital. Inclusion criteria were as follows: i) a history of laparoscopic excision of unilateral endometrioma over 3 cm in diameter; ii) no other history of intervention for ovaries than laparoscopic surgery mentioned in section i); iii) absence of endometrioma when COS for IVF was conducted; iv) absence of severe male factor which required testicular sperm extraction (TESE). 25 cycles of 21 patients fulfilled the inclusion criteria. All the patients received COS by daily injection of hMG (150–300 IU/day; HMG TEIZO or Gonapure; ASKA Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) with down-regulation by GnRH agonist (Nasanyl; Pfizer Japan., Tokyo, Japan) or antagonist (Ganirest; MSD K.K., Tokyo, Japan). When the leading follicle reached 18–20 mm in diameter, ovulation was induced by a single administration of hCG (10,000 IU; HCG Mochida; Mochida Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan). Oocytes were retrieved 34 h after hCG administration.

Oocytes recovered from ovaries with a history of excision of endometrioma (E-Ov) were compared to those from contra-lateral healthy ovaries (H-Ov). For the analysis of a quantitative effect of surgery, the numbers of oocytes recovered from E-Ov and H-Ov were compared. For the analysis of a qualitative effect of surgery, the oocytes from E-Ov and H-Ov were compared as for normal fertilization rate per oocytes and the rate of top-quality embryos per normally-fertilized embryos. Confirmation of normal fertilization was performed 16–18 h after insemination by appearance of two pronuclei (PN). Top-quality embryos were defined as follows; i) if the embryos were transferred or frozen on day 3, ≥ 7 blastomeres and \geq grade II (Veeck criteria) on day 3 [20], or ii) if the embryos were cultured until day 5 or 6, \geq grade III and \geq BB (Gardner criteria) on day 5/6 [21]. Furthermore, the embryos from E-Ov and H-Ov were compared as for clinical and on-going pregnancy rates. For this analysis, the only SET cycles were included. Thirty-four embryos were transferred so far in 34 SET cycles. Confirmation of clinical pregnancy was performed by appearance of gestational sac in uterine cavity using transvaginal ultrasonography. On-going pregnancy was defined as pregnancy successfully continued beyond 12 weeks of gestational age.

The numbers of oocytes were compared using Mann Whitney *U* test. Categorical data were compared using Chi-square and Fisher's exact test. Mean values are reported with the SD. $P < 0.05$ was considered as statistically significant and all reported *P* values are two-sided.

Results

25 cycles of 21 patients fulfilled the criteria. Table 1 shows the characteristics of the patients and IVF cycles. Mean age of the patients was 37.0 ± 3.4 and mean number of oocytes recovered was 7.3 ± 4.7 . There is no cycle without recovered oocytes. Mean diameter of EMoma excised was 5.0 ± 1.2 cm. The median interval between surgery and COS was 22 (IQR 8.8–78.8) months.

To address a quantitative effect, the numbers of oocytes recovered from endometrioma-excised (E-Ov) were compared to those of healthy (H-Ov) side of ovaries. Table 2 shows the results. Mean number of oocytes recovered from E-Ov was 2.2 ± 2.0 , which was significantly smaller than that from H-Ov, 5.1 ± 3.3 ($P = 0.009$). Moreover, 5 E-Ov (20 % of total E-Ov) yielded no oocyte, which was higher than 5 % of H-Ov, though the difference was not significant ($P = 0.082$).

To address a qualitative effect, the oocytes from E-Ov and H-Ov were compared as for normal fertilization rate per oocytes and the rate of top-quality embryos per normally-fertilized embryos. Results were shown in Table 3. The oocytes recovered from E-Ov and H-Ov were same in normal

Table 1 Characteristics of the patients and IVF cycles

	Mean±SD (range), median (IQR), or number (%)
Age (year)	37.0±3.4 (30–43)
Diameter of the endometrioma excised (cm)	5.0±1.2 (4.0–7.0)
Laterality of endometrioma-excised ovary	
right	7 (33.3)
left	14 (66.7)
Interval between surgery and COS (months)	22 (8.8–78.8)
COS protocol	
Long protocol	4 (16.0)
GnRH antagonist protocol	21 (84.0)
Number of oocytes recovered	7.3±4.7 (1–18)
IVF technique used	
* conventional IVF	14 (58.3)
ICSI **	10 (41.7)

COS; controlled ovarian stimulation

* Out of 25 COS cycles, there was one cycle without performing IVF because only one degenerated oocyte was recovered.

** ICSI cycles include cycles performing ICSI for some oocytes and conventional IVF for the others.

fertilization rate (63.6 % vs. 69.5 %) and the rate of top-quality embryos (40.0 % vs. 49.0 %).

Next, for further analysis of a qualitative effect, clinical and on-going pregnancy rates per embryos derived from oocytes recovered from E-Ov and H-Ov were compared in 34 SET cycles. Embryos derived from oocytes recovered from E-Ov were described as E-Em and those from H-Ov as H-Em from now on. Table 4 shows the results comparing 10 E-Em and 24 H-Em. Neither clinical nor on-going pregnancy rate was different between E-Em and H-Em (40.0 % vs. 25.0 % and 20.0 % vs. 20.8 %, respectively).

Discussion

In the present study analyzing 25 IVF cycles with controlled ovarian stimulation, the number of oocytes recovered from the ovary operated for endometrioma was significantly smaller

Table 2 Ovarian response of endometrioma-excised (E-Ov) and healthy (H-Ov) side of ovaries

	E-Ov	H-Ov	P value
Number of oocytes recovered /ovary (Mean±SD)	2.2±2.0	5.1±3.3	0.009*
Cycles without oocytes recovered from unilateral ovary	5	1	
Failure of recovery /ovary (%)	20.0	4.0	0.082**

* Mann Whitney U test and

** Chi-square and Fisher’s exact test was used, respectively.

Table 3 Normal fertilization rate and the rate of top-quality embryos of oocytes recovered from endometrioma-excised (E-Oo) and healthy (H-Oo) side of ovaries

	E-Oo	H-Oo	P value
Normally fertilized eggs / oocytes (%)	35/55 (63.6)	89/128 (69.5)	0.43
Top-quality embryos /Normally fertilized eggs (%)	14/35 (40.0)	44/89 (49.0)	0.34

Normal fertilization; confirmed by 2 pronuclei top-quality embryo; >= 7cells and >= grade II (Veeck criteria) on D3 or >=grade III and >= BB (Gardner criteria) on D5/6. Chi-square and Fisher’s exact test was used.

than that from contralateral healthy ovary. The rates of normal fertilization, top-quality embryos, clinical pregnancy, and on-going pregnancy were not different between oocytes derived from endometrioma-excised and contra-lateral healthy ovary.

As for a quantitative effect of excision, our results were in line with the previous reports. As for the mechanisms by which the affected gonads yield the lower number of oocytes than contra-lateral healthy gonads, several theories have been proposed. One is the reduction in ovarian volume by simultaneous removal of normal ovarian cortex at surgery [22, 23]. Another is the reduction in vasculature due to hemostasis at surgery and/or inflammation induced by surgery [24, 25].

As for a qualitative effect of excision, the present study showed no deleterious effect of surgery in terms of achieving fertilization, quality of embryos, and achieving pregnancy. As far as our knowledge, the present study is the first paper in English literature evaluating the final fate of each oocyte recovered from endometrioma-excised and contra-lateral healthy ovaries, that is, whether each embryo achieved implantation and pregnancy. Analyzing the results of SET cycles in the present study made it possible to evaluate the final fate of oocytes. We expected that if excision of endometrioma has effects other than the reduction in ovarian cortex, such as the reduction in vasculature, it may also affect the quality of oocytes. Oocytes derived from poorly-vascularized follicles have reported to be associated with lower developmental competence, since an inappropriate microvasculature surrounding

Table 4 Clinical and on-going pregnancy rates per embryos from oocytes recovered from endometrioma-excised (E-Em) and healthy (H-Em) side of ovaries

	E-Em	H-Em	P value
Clinical pregnancy /embryos transferred (%)	4/10 (40.0)	6/24 (25.0)	0.39
On-going pregnancy /embryos transferred (%)	2/10 (20.0)	5/24 (20.8)	0.96

Clinical pregnancy; confirmed by a gestational sac in uterus on-going pregnancy; pregnancy continued beyond 12 weeks of gestational age. Chi-square and Fisher’s exact test was used.

a follicle results in hypoxic intra-follicular conditions and reduced levels of oocyte metabolism [26, 27]. However, we did not detect any qualitative effects of excision. One reason might be that the effect of surgery on ovarian vasculature may be temporal, recovering at least in part in certain period after surgery. As for the long-term quantitative effects of excision, Sugita et al. conducted the study evaluating serum AMH levels for up to 12 months after surgery, showing that AMH levels can recover to some extent in some patients [28]. If excision exerts a qualitative effect in the same way as a quantitative effect, relatively long interval (median; 22 months) between surgery and COS in the present study might explain no qualitative difference between oocytes from endometrioma-excised and healthy ovary. However, in contrast to the paper by Sugita, some authors reported no recovery from quantitative damage exerted by excision of endometrioma, though their observation period were shorter than 12 months [29, 30]. The mechanisms by which the excision of endometrioma affects the ovarian function, together with whether the effect is temporal or sustained or even progressive, remain to be elucidated.

One limitation of the present study is the studied population. The present study only included patients undergoing IVF treatment. We should be careful in applying the results of the present study to all the patients with a history of laparoscopic excision of ovarian endometrioma. Another limitation is that the quality of oocytes retrieved in COS cycles was used as a surrogate marker for the quality of oocytes in whole ovary. However, given the current absence of a marker for the quality of oocytes in whole ovary, evaluating the fate of each retrieved oocyte in IVF treatment should be the best way at present to assess the qualitative aspect of ovarian function.

In conclusion, the results from the present study support the following observations: In cohort with the median interval of 22 months between surgery and IVF, (i) laparoscopic excision of ovarian endometrioma impairs the responsiveness of affected ovary to controlled ovarian stimulation, compared to the contra-lateral healthy ovary; and (ii) the quality of oocytes recovered from the ovary with a history of laparoscopic excision of endometrioma is not inferior to the quality of oocytes from contra-lateral healthy ovary.

Acknowledgments Authors thank to patients and staff, especially Ms. Nagisa Oi, at the IVF center in University of Tokyo Hospital. Authors also thank to Dr. Akihisa Fujimoto, Dr. Hajime Oishi, Dr. Masashi Takamura, and Dr. Gentaro Izumi for their valuable comments.

Compliance with ethical standards

Funding This work was supported by Grant-in-Aids for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 1997;24:235–58.
2. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362:2389–98.
3. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:606–10.
4. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90:247–57.
5. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27:441–7.
6. Norenstedt SN, Linderth-Nagy C, Bergendal A, Sjöblom P, Bergqvist A. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:644–9.
7. Allegra A, Raimondo S, Volpes A, Fenale D, Marino A, Cicero G, et al. The gene expression profile of cumulus cells reveals altered pathways in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:1277–85.
8. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16:113–30.
9. Somigliana E, Ragni G, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Crosignani PG. Does laparoscopic removal of nonendometriotic benign ovarian cysts affect ovarian reserve? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:74–7.
10. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3146–54.
11. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;27:3085–91.
12. Ledger WL. Measurement of antimullerian hormone: not as straightforward as it seems. *Fertil Steril*. 2014;101:339.
13. Lass A. The fertility potential of women with a single ovary. *Hum Reprod Update*. 1999;5:546–50.
14. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril*. 1999;72:316–21.
15. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19:507–11.
16. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003;18:2450–3.
17. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic

- excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1908–14.
18. Duru NK, Dede M, Acikel CH, Keskin U, Fidan U, Baser I. Outcome of in vitro fertilization and ovarian response after endometrioma stripping at laparoscopy and laparotomy. *J Reprod Med.* 2007;52:805–9.
 19. Almog B, Sheizaf B, Shalom-Paz E, Shehata F, Al-Talib A, Tulandi T. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94:2340–2.
 20. Veeck LL. Preembryo grading and degree of cytoplasmic fragmentation. An atlas of human gametes and conceptuses: an illustrated reference for assisted reproductive technology. New York: Parthenon Publishing; 1999. p. 46–51.
 21. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R, Mortimer D, editors. *Toward reproductive certainty: fertility and genetics beyond.* London: Parthenon Publishing; 1999. p. 378–88.
 22. Alborzi S, Foroughinia L, Kumar PV, Asadi N, Alborzi S. A comparison of histopathologic findings of ovarian tissue inadvertently excised with endometrioma and other kinds of benign ovarian cyst in patients undergoing laparoscopy versus laparotomy. *Fertil Steril.* 2009;92:2004–7.
 23. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril.* 2002;77:609–14.
 24. La Torre R, Montanino-Oliva M, Marchiani E, Boninfante M, Montanino G, Cosmi EV. Ovarian blood flow before and after conservative laparoscopic treatment for endometrioma. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25:12–4.
 25. Wu MH, Tsai SJ, Pan HA, Hsiao KY, Chang FM. Three-dimensional power Doppler imaging of ovarian stromal blood flow in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:480–5.
 26. Bhal PS, Pugh ND, Chui DK, Gregory L, Walker SM, Shaw RW. The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perfollicular vascularity and outcome in in vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod.* 1999;14:939–45.
 27. Borini A, Tallarini A, Maccolini A, Prato LD, Flamigni C. Perfollicular vascularity monitoring and scoring: a clinical tool for selecting the best oocyte. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115 Suppl 1:S102–5.
 28. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril.* 2013;100:516–22.
 29. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod BioMed Online.* 2011;23:740–6.
 30. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril.* 2012;97:1472–8.

子宮内膜症と妊孕性温存

—重症子宮内膜症患者に対する治療戦略としての可能性

Fertility preservation

—a promising strategy for the patients suffered from severe endometriosis



原田美由紀(写真) 大須賀 穰

Miyuki HARADA and Yutaka OSUGA

東京大学医学部産科婦人科

◎生殖年齢女性における子宮内膜症の罹患率は10%程度と報告されており、日常臨床においてもっとも頻繁に遭遇する疾患のひとつである。病変部位としては子宮内膜症性卵巣嚢胞がもっとも多い。子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者において病変の存在そのものが、さらに治療としての切除術も卵巣機能の低下を介して妊孕性の低下に寄与する可能性がある。そのうえ月経を有する間は完治することがなく、術後も高率に再発する。慢性疾患である子宮内膜症の治療方針を考えるうえで、卵巣機能温存は重要な課題である。子宮内膜症は良性疾患であるが、重症患者に対する反復手術は卵巣機能の廃絶をもたらす懸念があり、がん患者に対する妊孕性温存と同様の治療戦略が選択肢として考えられる。



子宮内膜症性卵巣嚢胞、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術、卵巣機能、胚・卵子凍結、卵巣組織凍結

子宮内膜症とは

子宮内膜症は、機能的・形態的に子宮内膜に類似する組織が子宮内膜以外の場所に存在する疾患と定義される。女性ホルモン依存性疾患であるため、主として生殖年齢女性に認められる。生殖年齢女性における罹患率は10%程度と報告されており¹⁾、日常臨床においてもっとも頻繁に遭遇する疾患のひとつである。さらに、わが国における近年の出産の高年齢化・少産化に伴い、その患者数は増加傾向にある。病変の部位としては卵巣がもっとも多く、子宮内膜症患者の17~44%に子宮内膜症性卵巣嚢胞を認める²⁾。他に主たる病変として腹膜病変、子宮筋筋症(子宮筋層内病変)があげられるが、腸管、尿路などの生殖器外にも病変を形成する。

子宮内膜症と妊孕性

子宮内膜症は良性疾患であるにもかかわらず、

妊孕性温存を扱う本特集の一項目として取りあげられる理由として以下の点があげられる。

第一に、子宮内膜症は妊孕能低下と関連すると考えられているためである³⁾。不妊症を合併する子宮内膜症患者は多く、不妊症患者の25~50%に子宮内膜症を認め、子宮内膜症患者の30~50%が不妊症であるとする報告がある⁴⁾。その機序としては、骨盤内環境の変化、卵巣機能の低下、子宮内膜における胚の受容能の低下、などの可能性があげられる。

第二に、子宮内膜症に対する薬物療法(低用量エストロゲン・プロゲステン、プロゲステン製剤であるジェノゲスト、Gn-RH アゴニスト)は妊孕能の改善に有効ではない⁵⁾ことがあげられる。また、薬物療法はいずれも排卵を抑制するため、薬物療法と拳児努力は両立せず、不妊治療はむしろ子宮内膜症を増悪させる可能性がある。

第三に、子宮内膜症患者に高頻度に認められる

子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術は、卵巣機能を低下させる可能性が指摘されている点である。

第四に、子宮内膜症は有経女性において完治することではなく、一度手術を行っても高率に再発するためである。著者らの施設の検討において子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出後2年の再発率は30%と高率であり⁶⁾、他施設からも同様の報告がされている。

すなわち、われわれがたびたび遭遇する子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者において、病変の存在そのものが、さらに治療としての切除術も、卵巣機能の低下を介して妊孕性の低下に寄与する可能性がある。そのうえ術後も高率に再発する。慢性疾患である子宮内膜症の治療方針を考えるうえで、卵巣機能温存は重要な課題である。

本稿では、子宮内膜症病変のなかでも頻度が高い子宮内膜症性卵巣嚢胞の卵巣機能に与える影響について注目する。まず子宮内膜症性卵巣嚢胞の存在そのものに起因するもの、つぎに子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術として一般的な嚢胞摘出術に起因する卵巣機能低下の可能性について考察する。最後に、子宮内膜症患者に対する妊孕性温存の試みについて言及する。

子宮内膜症性卵巣嚢胞の存在が卵巣機能に与える影響

子宮内膜症性卵巣嚢胞自体が卵巣機能に与える影響については、いまだ一定の見解が得られていない。

病理学的な検討においては他の良性卵巣腫瘍の場合と異なり、子宮内膜症性卵巣嚢胞周囲の卵巣皮質は異常を認めることが以前より報告されてきた⁷⁾。北島らのヒト卵巣組織切片を用いた詳細な検討によれば、子宮内膜症性卵巣嚢胞周囲の卵巣皮質においては、卵胞密度が他の卵巣腫瘍に比べ有意に低下しており、線維化が起こっていた⁸⁾。また、子宮内膜症性卵巣嚢胞の内容液は高濃度の活性酸素(reactive oxygen species: ROS)を含有しており、周囲卵巣組織に拡散したROSが卵胞発育に負の影響を及ぼしている可能性が指摘されている⁹⁾。

実際の卵巣機能の検討においては卵巣機能は個

人差が大きいことを踏まえると、片側子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する患者の左右の卵巣を比較する方法が有用である。排卵誘発を行わない自然周期における検討では、左右の卵巣の排卵率を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣からの排卵率は31%であり、左右の卵巣が正常である場合に等しい確率で排卵が起こると仮定したときの50%に比べ有意に低下していた¹⁰⁾。体外受精時の排卵誘発周期における検討では、左右の卵巣の排卵誘発剤への反応性を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣の反応性は健側に比べ低下する、すなわち主席卵胞数あるいは採卵数が減少するという報告¹¹⁾と、変わらないとする報告^{12,13)}がある。嚢胞径により卵巣機能に与える影響が異なる可能性もあり、今後の検討を要する。

以上は子宮内膜症性卵巣嚢胞が卵巣機能に与える量的影響(原始卵胞の数に対する影響)の検討になるが、質的影響(卵子の質に対する影響)についての報告はきわめて限られている。最近のFilippiらの平均径25 mm大の小さな子宮内膜症性卵巣嚢胞を対象とした検討によれば、左右の卵巣由来の卵子の質を受精率、分割率、良好胚率で比較した場合に差は認めなかったが¹⁴⁾、今後の詳細な検討がまたれる。

子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する手術が卵巣機能に与える影響

子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する嚢胞摘出術は、卵巣機能に量的影響を与えられていると考えられている。

病理学的な検討においては、腹腔鏡下に摘出した卵巣嚢胞検体に正常卵巣組織が付着していた割合を子宮内膜症性卵巣嚢胞と他の良性卵巣腫瘍とで比較した場合、前者では65%、後者では32%と、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出時には高頻度に正常卵巣組織も同時に摘出されていることが報告されている¹⁵⁾。また、手術時の止血操作、あるいは術後の炎症による卵巣血流の減少も報告されている¹⁶⁾。

実際の卵巣機能の検討においては、卵巣機能の量的指標として最近注目されている血清抗ミュラー管ホルモン(anti-Müllerian hormone: AMH)値を同一患者の術前後で比較した検討が

多くみられる。術後の AMH 値は術前に比べ有意に低下しており、嚢胞摘出術は卵巣機能に量的悪影響を及ぼすと考えられる¹⁷⁾。排卵誘発を行わない自然周期における左右の卵巣の排卵率の検討では、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後の卵巣からの排卵率は 17% であり、同一コホートでの術前、すなわち子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する卵巣からの排卵率 34% に比べ有意に低下していた¹⁸⁾。体外受精時の排卵誘発周期における検討では、左右の卵巣の排卵誘発剤への反応性を比較した場合、子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術既往を有する卵巣の反応性は健側に比べ有意に低下していることが報告されている¹⁹⁻²³⁾。ただしこの検討結果のみでは、反応性の低下が術前の卵巣嚢胞の存在そのものに起因するのか、手術に起因するのかは明らかではない。

質的影響に関しては、上述の卵巣嚢胞の存在そのものの影響同様に、報告はきわめて限られている。Ragni らは、左右の卵巣由来の卵子の質を受精率・良好胚率で比較したところ差は認めなかったと報告しているが²¹⁾、今後の詳細な検討がまたれる。

手術を行うか否かの方針決定の際にとくに注意を要するのは、両側子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する場合である。Coccia らの両側子宮内膜症性卵巣嚢胞に対し嚢胞摘出術を施行した 84 例の検討によれば、術後 4.8% にあたる 4 名が早発卵巣機能不全になったことが報告されている²⁴⁾。

子宮内膜症患者に対する妊孕性温存の試み

子宮内膜症は上述のように卵巣機能の低下などを介し妊孕性低下を引き起こす。また、妊孕能改善のための有効な薬物療法はないが、手術療法は卵巣機能を損ない、重症患者に対する反復手術は卵巣機能の廃絶をもたらす懸念がある。これらを踏まえ、子宮内膜症は良性疾患であるが、がん患者に対する妊孕性温存と同様の戦略を選択肢のひとつとして考慮してもよいのではないか、という考え方が出てきている。以下にこれまでの報告をあげる。

Elizur らは、25 歳の未婚女性に卵子凍結を施行した例を報告している²⁵⁾。症例は子宮内膜症によ

表 1 Donnez らの施設において妊孕性温存の適応と考える良性疾患²⁸⁾

片側または両側 卵巣切除術
良性卵巣腫瘍 重症かつ再発子宮内膜症 BRCA-1 または BRCA-2 遺伝子変異保持者
早発卵巣機能不全のリスク
Turner 症候群 家族歴 化学療法を必要とする良性疾患：自己免疫疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、Behçet 病、 多発血管炎性肉芽腫症)
骨髄移植
良性血液疾患：鎌状赤血球症、サラセミアメジャー、 再生不良性貧血 免疫抑制剤に不応の自己免疫疾患

る重度の骨盤痛を主訴としており、子宮内膜症に対し右付属器切除術、2 度の癒着剝離術の既往があった。受診時に左卵巣に病変は認めないものの、前胞状卵胞数は年齢に比べ少なく、卵巣機能低下が示唆された。そこで将来の挙児希望に備え、疼痛に対する治療に進む前に、排卵誘発を行い 3 度の採卵で 21 個の成熟卵子を凍結保存した。

Donnez らは、径の大きい再発子宮内膜症性卵巣嚢胞で付属器切除術を施行する 25 歳と 27 歳の患者に対し、手術時に摘出する卵巣の正常皮質を切除し、組織片の一部を対側卵巣血管周囲の骨盤腔に移植したことを報告している。残りの皮質組織は凍結保存としている²⁶⁾。Oktay らも手術既往のある 29 歳の子宮内膜症患者に対する卵巣組織凍結を行ったことを報告している²⁷⁾。

胚・卵子凍結、卵巣組織凍結などの妊孕性温存の適用をどこまで良性疾患に広げるかに関しては、その有効性、患者年齢、および原疾患の妊孕性に与える影響を考慮し、疾患ごとに議論が必要である。前出の Donnez らは自施設において、表 1 に示すような良性疾患患者に対して妊孕性温存の選択肢を提示していることを報告している²⁸⁾。

現在、子宮内膜症患者に対する妊孕性、卵巣機能温存の取組みとしては、外科的治療、生殖補助医療の介入の是非、介入する場合にはその時期に関する議論が盛んに行われているが、妊孕性温存の手法の選択肢のひとつとしてがん患者と同様に治療前の胚・卵子凍結、卵巣組織凍結の是非を議

論する日も近いのかもしれない。

文献

- 1) Giudice, L. C. : *N. Engl. J. Med.*, **362** : 2389-2398, 2010.
- 2) Vercellini, P. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **188** : 606-610, 2003.
- 3) de Ziegler, D. et al. : *Lancet*, **376** : 730-738, 2010.
- 4) Missmer, S. A. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **160** : 784-796, 2004.
- 5) Hughes, E. et al. : Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3CD000155, 2007.
- 6) Koga, K. et al. : *Hum. Reprod.*, **21** : 2171-2174, 2006.
- 7) Maneshi, F. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **169** : 388-393, 1993.
- 8) Kitajima, M. et al. : *Fertil. Steril.*, **96** : 685-691, 2011.
- 9) Matsuzaki, S and Schubert, B. : *Fertil. Steril.*, **93** : 2431-2432, 2010.
- 10) Benaglia, L. et al. : *Hum. Reprod.*, **24** : 2183-2186, 2009.
- 11) Somigliana, E. et al. : *Fertil. Steril.*, **86** : 192-196, 2006.
- 12) Almog, B. et al. : *Fertil. Steril.*, **95** : 525-527, 2011.
- 13) Esinler, I. et al. : *Gynecol. Obstet. Invest.*, **74** : 261-264, 2012.
- 14) Filippi, F. et al. : *Fertil. Steril.*, **101** : 988-993, 2014.
- 15) Alborzi, S. et al. : *Fertil. Steril.*, **92** : 2004-2007, 2009.
- 16) Wu, M. H. et al. : *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, **21** : 480-485, 2003.
- 17) Raffi, F. et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97** : 3146-3154, 2012.
- 18) Horikawa, T. et al. : *J. Assist. Reprod. Genet.*, **25** : 239-244, 2008.
- 19) Ho, H. Y. et al. : *J. Assist. Reprod. Genet.*, **19** : 507-511, 2002.
- 20) Somigliana, E. et al. : *Hum. Reprod.*, **18** : 2450-243, 2003.
- 21) Ragni, G. et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **193** : 1908-1914, 2005.
- 22) Duru, N. K. et al. : *J. Reprod. Med.*, **52** : 805-809, 2007.
- 23) Almog, B. et al. : *Fertil. Steril.*, **94** : 2340-2342, 2010.
- 24) Coccia, M. E. et al. : *Hum. Reprod.*, **26** : 3000-3007, 2011.
- 25) Elizur, S. E. et al. : *Fertil. Steril.*, **91** : 293 e1-3, 2009.
- 26) Donnez, J. et al. : *Fertil. Steril.*, **84** : 1018 e1-3, 2005.
- 27) Oktay, K. and Oktem, O. : *Fertil. Steril.*, **93** : 762-768, 2010.
- 28) Donnez, J. et al. : *Front. Biosci. (Elite Ed)*, **4** : 1654-1662, 2012.

* * *

症例報告

乳癌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1例

Successful live birth in a primary ovarian insufficiency patient who received chemotherapy and unilateral salpingo-oophorectomy: a case report

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

片倉 和香子	拝野 貴之	大野田 晋
Wakako KATAKURA	Takayuki HAINO	Shin ONOTA
鴨下 桂子	山本 瑠伊	加藤 淳子
Keiko KAMOSHITA	Rui YAMAMOTO	Atsuko KATO
杉本 公平	岡本 愛光	
Kohei SUGIMOTO	Aikou OKAMOTO	

概要 患者は35歳、0経妊0経産。既往歴は先天性心室中隔欠損症、乳癌（Invasive ductal carcinoma, triple negative, pT1cN0M0）。左卵巣腫瘍を主訴に当院婦人科へ紹介受診。約15cm大の成熟嚢胞性奇形腫、粘液性嚢胞性腫瘍（良性～境界悪性疑い）に対して左付属器切除術を施行した。術後、当院生殖内分泌科で卵巣予備能を評価し、臨床的早発卵巣不全と診断されホルモン療法開始となった。月に2～3回ホルモン値測定を行い卵胞発育のモニタリングを行った。4回目の採卵で顕微授精により分割期胚の新鮮胚移植を施行、妊娠が成立し妊娠39週にて経膈分娩となった。本症例では術後の無月経に対し、婦人科医師と生殖医師の間で迅速な連携があり、早発卵巣不全に対して早期から積極的な介入を行うことができた。癌サバイバーの増加が見込まれる中、妊孕性に配慮した診療科間の連携が重要であることが再認識された。

Key words : 乳癌, 化学療法, 早発卵巣不全, ホルモン療法, 卵巣予備能

結 言

早発卵巣不全（Primary Ovarian Insufficiency : POI）の罹患率は一般女性の約1%といわれている¹⁾。POIの原因としては自己抗体による自己免疫疾患、染色体異常、遺伝子異常、医原性（付属器にかかわる手術や化学療法、放射線療法）や甲状腺、副腎機能の異常などがあげられ、妊娠率は0.3～0.9%といわれている。また、最終自発月経からの期間が長いほど妊娠率は低下するといわれている²⁾。

今回、我々は乳癌化学療法後、左付属器切除後のPOIに対し早期より不妊治療に取り組むことにより妊娠が成立し、生児を得た1例を経験したので報告する。

症 例

年 齢 : 35歳。

妊娠歴 : 0G0P。

月経歴 : 26日整。

主 訴 : 左付属器腫瘍。

遺伝性疾患の家族歴 : 乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵臓癌の家族歴なし。

既往歴 : 先天性心室中隔欠損（手術歴なし、外来にて経過観察）、乳癌（35歳）。

乳癌の治療に関しては、術前にFEC（Fluorouracil 500mg/m², Epirubicin 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²）療法4コースとDOC（Docetaxel 75mg/m²）療法4コースを施行し、部分奏功した。その後、



図1 経膈超音波断層像
左付属器に約15cm大の充実成分を伴う多嚢胞性腫瘍を認めた。

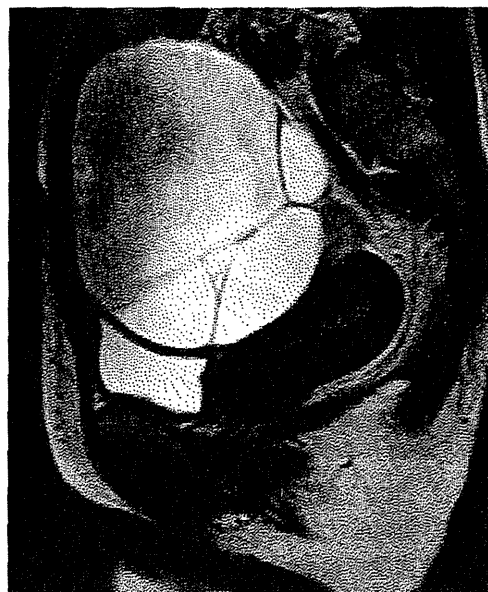


図2 造影MRI T2強調画像(矢状断像)
骨盤内から腹腔内に軽度突出する約15cm大の多房性嚢胞性腫瘍を認めた。



図3 造影MRI T1強調画像(水平断像)
背側には奇形腫と思われる脂肪性の液体と結節を含む約6cm大の嚢胞を認める。軽度T1強調画像にて高信号を示す嚢胞があり、粘液性嚢胞性腫瘍の合併も疑われた。

左乳房円錐状部分切除とセンチネルリンパ節生検を行い、術後病理診断はInvasive ductal carcinoma, Triple Negative type, pT1cN0M0であった。後療法としてFEC療法2コースを施行し、No Evidence of Diseaseであった。術前後のCyclophosphamide全投与量は3860mgであった。

放射線療法として左全乳房接線照射(50.25Gy/fx+10.25Gy/fx)を施行した。

現病歴：当院外科にて乳がん治療後の経過観察中に左付属器腫瘍を指摘され、精査加療目的に当院婦人科へ紹介受診となった。

入院時血液検査：入院時のホルモン値は、LH 6.7mIU/ml, FSH 7mIU/ml, PRL 9.4ng/ml, E2 238.2pg/ml, P4 16.7ng/ml, AMH 0.12ng/mlとAMHは低値であったが、その他明らかな異常を認めなかった。また、血算、凝固、生化学、腫瘍マーカーに明らかな異常を認めなかった。

入院時画像検査：骨盤内には約15cm大の一部充実成分を伴う多房性嚢胞性腫瘍を認め(図1, 2)、また、早期より結節状造影効果もあった。以上のことより術前診断は成熟嚢胞奇形腫と粘液性嚢胞性腫瘍(良性～境界悪性疑い)であった(図3, 4)。

乳がんの治療後であり画像にて境界悪性の卵巣腫瘍が疑われたが、最終病理診断がなされるまでは妊孕性を温存する術式を希望され術式は左付属器摘出術予定となった。

手術所見：腹腔内に約15cm大の左付属器腫瘍を認め、子宮および右付属器に異常所見を認めなかった。触診上リンパ節腫大を疑う所見もなかったため術式を左付属器摘出術とした(図5)。

内容物は粘液、脂肪成分および歯牙成分であった。洗浄腹腔細胞診はClass II, 術後病理はmature cystic teratoma of the left ovaryであった。



図4 造影MRI T1強調画像(水平断像)
下方に早期結節状造影効果を伴っており、良性～
境界悪性程度の腫瘍が疑われた。



図5 摘出左付属器ホルマリン固定標本肉眼所見

術後経過：術前の月経周期は整であったが術後4か月間無月経となり、血清ホルモン値がLH 58.4mIU/ml, FSH 109.4mIU/ml, E2 43.0pg/ml, AMH<0.1ng/mlと閉経パターンを示し、臨床的POIと診断した。ノルゲストレル・エチニルエストラジオール投与により消退出血を繰り返し、術後11か月目にはLH 34.1mIU/ml, FSH 13.6mIU/ml, E2 261.9pg/mlと内分泌的に改善を認め経膈超音波検査上、卵胞の発育する周期も確認されたため、患者夫婦は不妊治療を開始することを希望された。

エストロゲン継続投与にて卵胞の発育が見られた周期に採卵を行った。2回目の採卵で1個の卵子を獲得したが胚盤胞には至らなかった。術後16か月目の4回目の採卵周期で分割期胚での新鮮胚移植を行ったところ、妊娠が成立した。

妊娠経過は順調で、ご本人の希望もあり39週1日に無痛誘発分娩にて女児を分娩した。出生時体重2905g, Apgar score 9/9, 臍帯動脈血pH 7.28, 臍帯・胎盤にも明らかな異常を認めなかった。

考 察

2011年、本邦の全女性乳癌症例は48262例で平均年齢は58.8歳である。若年性乳癌患者数は35歳未満で951例(2.0%)、40歳未満で3183例(6.6%)といわれ、年間約3000人以上の若年性乳癌患者が発症してい

ると報告されている³⁾。乳がん検診に関しては本邦では40歳以上に対して推奨されているが、40歳未満に対しては公的なサポートはなく、有症状時発見や個別検診による発見となり、進行した状態で発見されることが多くなっている。いくつかの研究より35歳未満の若年性乳癌患者ではそれ以外の年代と比べて予後が不良であると考えられている。

卵巣機能障害に影響を与える因子としては、使用化学療法剤の種類・投与量・回数・期間、化学療法の開始年齢、術後内分泌療法の有無、初経年齢、喫煙の有無などがあげられている。乳癌治療に用いるシクロホスファミドによる卵巣毒性は強いが、一方でタキサンやハーセプチンの影響はまだ十分に評価されていない。化学療法による卵巣毒性のメカニズムについては、①卵巣への直接毒性、②血管毒性、③酸化ストレスなどによることが報告されている⁴⁾。一般に最も卵巣毒性があることで知られているアルキル化剤は顆粒膜細胞への毒性だけではなく、血液-卵巣関門を通過し卵子への直接的な影響もあると報告されている⁵⁾。月経に関しては残存する卵子の多い若年期では、化学療法後の早発閉経の頻度が成人期に比べて低いといわれている⁶⁾。十分な卵巣予備能があれば、ある程度の卵巣機能が障害されても、一過性の月経異常であり、時間経過とともに回復することがある。しかし、月経の回復が卵巣機能の改善を示すものではないことに留意する必要がある⁷⁾。

乳癌治療後の妊娠は、健康で予後のよい女性の方が妊娠することが多いという Healthy Mother Effect の効果もあるが⁸⁾、妊娠自体が生命予後を悪くしないとの報告もあり⁹⁾乳癌の治療を過不足なく行えばその後に妊娠も可能と考えられている。そのため、挙児希望のある若年性乳癌では Stage と Subtype を考慮し、再発リスクが低い場合には妊孕性温存療法を検討することができる。

本症例では乳癌の病期は Stage I であり、ホルモン感受性検査の結果より術後の後療法としてアルキル化剤を含む化学療法が選択された。American Society of Clinical Oncology Guideline では、シクロホスファミドは 40 歳以上の女性では $5\text{g}/\text{m}^2$ 、20 歳以下の女性で $7.5\text{g}/\text{m}^2$ が高リスク群であり、30~40 歳への $5\text{g}/\text{m}^2$ 投与は中リスク群とされている。シクロホスファミドの総投与量から卵巣に対する毒性は中間リスク群と考えられ、当院婦人科受診時より卵巣機能の低下が懸念される状態であった。実際に 4 か月の無月経期間を生じたことから卵巣予備能を低下させる薬剤投与、それに続く片側卵巣摘出により臨床的 POI が引き起こされたと考えられた。

一般に早発卵巣不全 (POI) は 40 歳以下の女性、FSH $40\text{mIU}/\text{ml}$ 以上、続発性無月経と呈する状態といわれているが、実際の臨床の現場では続発性無月経と FSH が長期間にわたり正常値よりも高値の場合を臨床的 POI と考え、挙児希望がある場合は早期より不妊治療を開始される場合が多い。POI の排卵誘発方法としてはエストロゲン補充下に HMG 製剤もしくは FSH 製剤による排卵誘発での排卵率は 19%~32%¹⁰⁾¹¹⁾との報告がある。また、エストロゲン補充下に GnRH アゴニストと FSH 製剤による卵胞発育を行うと採卵率は 31.8%、排卵周期あたりの卵子獲得率は 82.1%との報告もある¹²⁾。

本症例においては乳癌治療後であり、付属器腫瘍の治療に際し、術後 POI になることが予想された。患者の妊孕性を考慮し、婦人科医師から生殖医師への迅速な紹介がなされたために早期より不妊治療を開始することができ、生児を獲得できたのではないかと考えられた。

結 論

今回我々は、乳癌手術後化学療法施行後、さらに卵巣腫瘍左付属器切除後の POI 症例がホルモン療法を

施行し体外受精により生児を得た 1 例を経験した。

本症例では、現在増加しつつある癌サバイバーに対して、診療科間の迅速な連携があったため、早期より積極的な不妊治療を開始できた 1 例であった。

また、本症例のようなエピソードがなくとも、月経不順などで長期間に低用量経口避妊薬を内服している患者の中には POI が見逃され、結果として妊娠できる時期を逃している可能性がある。そういったリスクを念頭に置き、時に経腔超音波による卵状卵胞数や血中ホルモン値 (FSH, E2, P4, AMH) を評価し、診療を行っていく必要があると考えられた。

(本論文の要旨は第 374 回東京産科婦人科学会例会で発表した。すべての著者は開示すべき利益相反はない。)

文 献

- 1) Coulam CB, Stringfellow S, Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1983; 40: 693-695
- 2) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-606
- 3) 日本乳癌学会編. 全国乳がん患者登録調査報告 2011 年次症例 (<http://www.jbcs.gr.jp/>) (# 7)
- 4) Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction* 2012; 144: 153-163
- 5) Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Rizel S et al. Doxorubicin-induced apoptosis in germinal vesicle (GV) oocytes. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 566-572
- 6) Dirven HA, van Ommen B, van Bladeren PJ. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer Res* 1994; 54: 6215-6220
- 7) 梶山広明. 化学療法による卵巣毒性とその対策. *産と婦* 2014; 10: 1197-1201
- 8) Sanklia R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 818-823
- 9) Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a

- meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012 ; 38 : 834-842
- 10) Check JH, Nowroozi K, Chase JS et al. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 811-816
- 11) Tártagni M, Cicinelli E, De Pergola G et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007 ; 87 : 858-861
- 12) 河村和宏, 石塚文平. 早発卵巣不全の治療. *産婦の実際* 2012 ; 61 : 1935-1940

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

Outpatient Care for Fertility Preservation among Breast Cancer Patients

佐藤 琢磨¹ 拝野 貴之¹ 稲川 早苗² 笠原 佑太¹
 斉藤 三和¹ 大野田 晋¹ 鴨下 桂子¹ 山本 瑠伊¹
 加藤 淳子¹ 川口 里恵¹ 杉本 公平¹ 岡本 愛光¹

TAKUMA SATO¹, TAKAYUKI HAINO¹, SANAE INAGAWA², YUTA KASAHARA¹, MIWA SAITO¹, SHIN OHNOTA¹,
 KEIKO KAMOSHITA¹, RUI YAMAMOTO¹, ATSUKO KATO¹, RIE KAWAGUCHI¹, KOUHEI SUGIMOTO¹, AIKOU OKAMOTO¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

²The Jikei University Hospital, 3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

要旨：2006年に米国臨床腫瘍学会（American Society for Clinical Oncology: ASCO）より妊孕性温存に関する指針が示されたことにより生殖年齢がん患者への治療前情報提供が重要となってきた。当院においてもがん生殖医療が周知されたことにより生殖・内分泌外来への乳がん患者の診察依頼が増加してきている。今回我々は患者意思決定の支援を改善するための資として、2009年以降、東京慈恵会医科大学附属病院生殖内分泌外来に胚凍結等の妊孕性温存治療を目的として受診した乳がん患者18名を対象とし患者背景、治療状況、情報提供状況、妊孕性温存治療の状況について検討した。2009年および2012年はそれぞれ1例であった依頼患者数が、2013年は5例、2014年は7月までに11例と増加していた。18例のうち未婚者は3例、既婚者は15例であった。18例のうち当科初診が術前化学療法開始前、手術前、手術後、術後補助療法開始後であったのはそれぞれ1例（6%）、3例（17%）、6例（33%）、8例（44%）であり術後補助療法開始前の受診は10例（56%）であった。既婚患者15例のうち妊孕性温存に関する十分な情報提供を受け治療法を選択できたのは9例（60%）であった。今回の検討により、がん治療開始前に情報提供することの困難さが再認識された。がん生殖医療の特性から病院内のスタッフ全般への啓発およびがん治療担当科カンファレンス等への積極的な参加により十分な連携が必要であると考えられた。

キーワード：がん生殖、乳がん、カウンセリング、妊孕性温存、早発卵巣不全

ABSTRACT: The 2006 American Society for Clinical Oncology announcement suggests that fertility preservation therapy should be considered for all patients of reproductive age with cancer, prior to cancer therapy initiation. At Jikei University Hospital, patients come to the Department of Reproductive Endocrinology for counseling regarding fertility preservation therapy. Supporting patient's decision making, we have counseled 18 patients with breast cancer who came to our department for fertility preservation therapy, including embryo freezing. We considered each patient's background, counseling, cancer, and fertility preservation therapy. In 2009 and 2012, only one patient visited our department, and the number of outpatients increased to 5 in 2013 and 10 in 2014. Three of the 18 patients were single, whereas the remaining 15 were married. With respect to the timing of their first visit, 1 (6%) patient came before neoadjuvant chemotherapy initiation, 3 (17%) came prior to surgery, 6 (33%) came during the postoperative period, and 8 (44%) came after adjunctive therapy initiation. Thus, 11 (56%) patients came before adjunctive therapy initiation. Among the 15 married patients, only 9 (60%) were able to choose their therapy based on sufficient knowledge about fertility preservation. Our investigation revealed there is difficulty in informing patients about their fertility status, before cancer therapy initiation. We found that healthcare providers needed to build a strong connection with each other to allow time for patients to consider their options and to undergo fertility preservation procedures.

Key words: oncofertility, breast cancer, counseling, fertility preservation, primary ovarian insufficiency

受付日：2015年5月14日／受理日：2015年6月29日

¹東京慈恵会医科大学 産婦人科学講座：〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8
 TEL: 03-3433-1111 FAX: 03-3433-1219 e-mail: gana.pati1201@gmail.com

²東京慈恵会医科大学附属病院

緒言

2006年に米国臨床腫瘍学会（ASCO）より妊孕性温存に関する指針が示されたことにより、若年がん患者への治療前情報提供が重要となってきている¹⁾。当院においては、2012年に特定非営利活動法人日本がん・生殖医療研究会が発足したことを契機にがん生殖医療が周知されはじめ、生殖内分泌外来への乳がん患者の診察依頼は増加してきている。Peateらは、若年乳がん患者への適切なタイミングでの情報提供は意思決定の葛藤を減少させ心理的サポートに有用であると報告している²⁾。しかし我が国においての若年乳がん患者への情報提供についてはほとんど検討がなされていない。今回我々は妊孕性温存の可能性を検討する乳がん患者に対する情報提供の現状について調査を行い、患者意思決定の支援を改善するための資とした。

症例および方法

2009年から2014年の間、東京慈恵会医科大学附属病院生殖内分泌外来に胚凍結等の妊孕性温存治療を目的として診察依頼された乳がん患者18名を対象とした。患者背景、治療状況、情報提供状況、妊孕性温存治療の状況および転帰について集計した。

結果

2009年および2012年はそれぞれ1例であった依頼患者数が、2013年は5例、2014年は7月までに11例と増加していた（図1）。18例のうち当科初診が術前化学療法開始前、手術前、手術後、術後補助療法開始後であったのはそれぞれ1例（6%）、3例（17%）、6例（33%）、8例（44%）であり、術後補助化学療法開始前の受診は合わせて10例（56%）であった（図2）。初回治療開始前の4例は2014年の診察依頼であった。18例のうち未婚者は3例（16.6%）、既婚者は15例（83.3%）であった（図3）。未婚者に対しては治療による卵巣予備能の変化を説明し卵子凍結および卵巣組織凍結の情報提供を行った。既婚者15例のうち治療法を選択する際に、妊孕性温存に関する十分な情報提供を受けることができたのは9例（60%）であった（図4）。

既婚者の受診時期ごとの治療内容を示す（表1）。既婚者15名のうち4例は児の希望はなかった。その理由はそれぞれ家族の反対、年齢、術後補助療法による早発卵巣不全、乳がん再発であった。挙児希望のある11例のうち、6例は胚獲得、4例は採卵予定となった。胚獲得した6例のうち1例は妊娠に至り正常経産分娩となった。この症例は術後補助療法終了後、早発卵巣不全となったがホルモン療法にて卵胞発育を認め採卵、新鮮胚移植により妊娠に至った。

表1 受診時期ごとの治療段階

	手術前	手術後	術後補助療法開始後	合計
既婚	3	6	6	15
挙児希望	2	5	4	11
胚獲得	1	4	2	7
妊娠	0	0	1	1

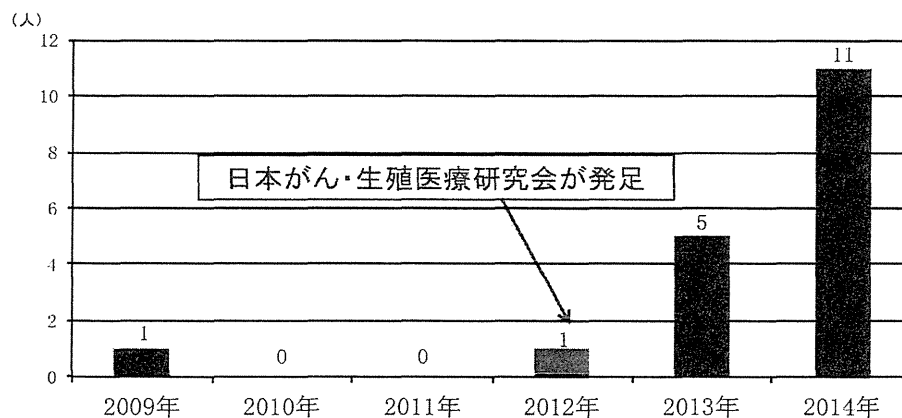


図1 乳がん患者依頼数

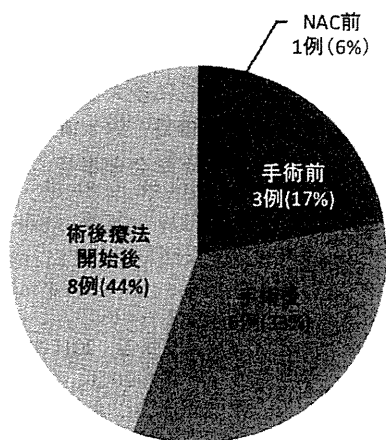


図2 生殖外来受診時期

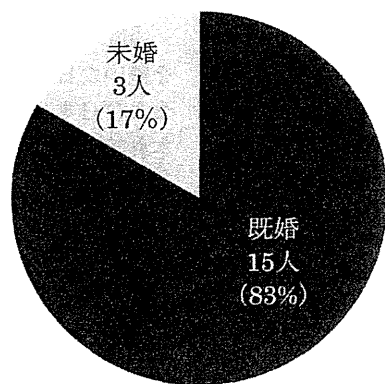


図3 受診患者の未婚・既婚率

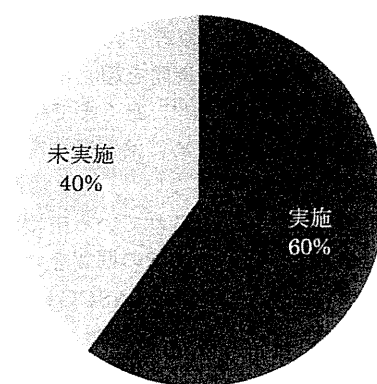


図4 既婚者へのカウンセリング状況

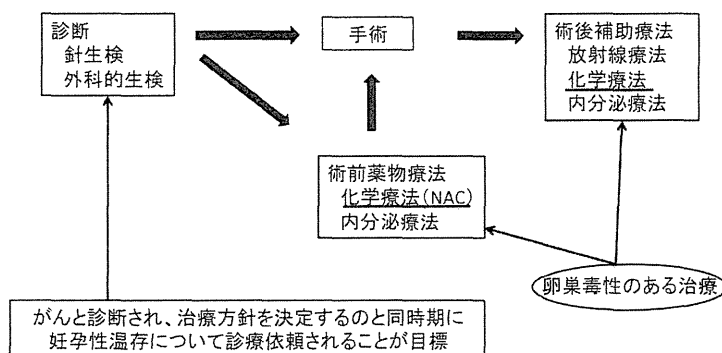


図5 乳がん治療の概略と情報提供の至適時期

考 察

日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告によると2011年次の全女性乳がん患者症例は48,262例、平均58.8歳であった。症例は30歳未満、35歳未満、40歳未満でそれぞれ223例(0.5%)、943例(2.0%)、3,175例(6.6%)であった¹⁾。また年齢別人口比で示される女性乳がん罹患率は30歳前半から増加し始め40歳後半にかけて最大となる。年次推移は罹患率、死亡率ともに一貫して増加傾向にある³⁾。

2006年に米国臨床腫瘍学会(American Society for Clinical Oncology: ASCO)はがん患者における妊孕性温存に関する指針を発表している。この指針は生殖可能年齢の間のがん治療が行われる場合には、患者教育およびインフォームドコンセントの一環として、がん治療による妊孕能低下の可能性に関して情報提供し、考えうる妊孕性温存治療について検討を行い、適応のある患者や妊

孕性温存治療に関心のある患者を生殖医療専門医に紹介すべきであるとしている⁴⁾。さらに2013年の更新版では、卵子凍結を実験的なものから標準的な治療として位置付けられるようになった⁵⁾。今回の検討においても未婚患者が一定数あり、パートナー不在の未婚女性への福音となることから、今後は当科においても卵子凍結および卵巣組織凍結を導入予定である。

外来受診時期においては、初回治療後の依頼は18例中14例(77%)となっていた。2014年においても初回治療前の依頼は11例中4例(36%)と依然として少なくなっている。今後、がん診療科や院内他職種への啓発を行えば、初回治療前の依頼が増加すると考えられる。

また今回の我々の調査で、出産まで至った1例は、手術および抗がん剤治療後に早発卵巣不全に陥った症例であった。卵巣毒性をきたす治療を行うことで必ずしも妊孕性を失うわけではないことを示している。しかし、早発卵巣不全症例においてエストロゲン製剤などのホルモ

ン療法を行う場合、エストロゲン受容体陽性の乳癌に対する影響は明らかになっていないことに注意が必要である。

15歳から39歳の若年乳癌患者において、診断から手術までの期間が6週間を超えると有意に予後が悪化するという報告がある⁶⁾。あくまで癌治療が最優先であり妊孕性温存治療のために治療計画を遅延するようなことは避けなければならない⁷⁾。癌と診断されてから治療開始までの期間が限定されている中で癌と診断されてから生殖医療医への紹介までの期間をいかに短縮するかが今後の課題である。2013年ASCOはがん患者における妊孕性温存に関する指針を改編した。その中でも患者に妊孕性喪失の可能性について情報提供を行うのは、可能な限り早い段階が望ましいとしている。できるだけ早期に情報提供し治療の選択肢を狭めないようにすることを強調している⁵⁾。当院では生殖カウンセリング専門外来を週一日行っているが、がん生殖医療の性質を考慮するとより迅速に対応できるよう外来体制の構築、関連スタッフへの啓発、担当科内カンファレンスへの積極的な参加などにより関連部署との十分な連携構築を模索している。今回の検討により、がん治療開始前に情報提供することの困難さが再認識された。しかし、様々な困難があっても若年乳がん女性は早期であれば全身状態の良好な場合が多く、岐阜モデルをはじめとして地域内で複数の医療機関が連携しているケースもみられるようになってきている⁸⁾。病期が決定される前の針生検により“がん”と診断される段階から妊孕性温存の可能性を探っていくことができれば、最も時間を確保できることとなる(図5)。

妊孕性温存に関する指針が周知されてきたことにより、患者はがんの告知に加えて、がん治療による妊孕能喪失の可能性まで知らされることとなる⁹⁾。患者はがんの告知という重大な宣告を受けた上、がん治療開始までの限られた期間に妊孕性温存治療を選択するという複雑な心理状態にあると推測される。鴨下らは不妊学級にて185人に対して行われたアンケート調査で不妊治療を受ける患者の179人(96%)が治療内容に加え「心のケア」も行うことが適当であると考えていたと報告している¹⁰⁾。生殖医療医はこのような患者背景に十分配慮しながら情報提供を行い、複雑な心理状態に配慮しながら意思決定を支援していく必要があると考えられる。

謝 辞

当院がん生殖カウンセリング外来開設に多大なご指導を戴いた日本がん・生殖医療研究会理事長 鈴木直教授および日本生殖医療心理カウンセリング学会理事長 森本義晴先生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：全国乳がん患者登録調査報告 2011次症例。 <http://www.jbcs.gr.jp/> (参照：2014年12月20日)
- 2) Peate, M., Meiser, B., Friedlander, M., Zorbas, H., Rovelli, S., Sansom-Daly, U., Sangster, J., Hadzi-Pavlovic, D., Hickey, M.: It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29, 1670-1677.
- 3) Matsuda, A., Matsuda, T., Shibata, A., Katanoda, K., Sobue, T., Nishimoto, H.: The Japan Cancer Surveillance Research Group: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 44: 388-396, 2013.
- 4) Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A.H., Patrizio, P., Wallace, W.H., Hagerty, K., Beck, L.N., Brennan, L.V., Oktay, K.: American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 24: 2917-2931, 2006.
- 5) Loren, A.W., Mangu, P.B., Beck, L.N., Brennan, L., Magdalinski, A.J., Partridge, A.H., Quinn, G., Wallace, W.H., Oktay K.: American Society of Clinical Oncology: Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.*, 31: 2500-2510, 2013.
- 6) Smith, E.C., Ziogas, A., Anton-Culver, H.: Delay in surgical treatment and survival after breast cancer diagnosis in young women by race/ethnicity. *JAMA Surg.*, 148: 516-523, 2013.
- 7) 鈴木 直：海外でのがん・生殖医療の取組みと日本がん・生殖医療研究会の役割。鈴木 直・竹原祐氏編，がん・生殖医療 妊孕性温存の診療，pp. 250-259，医歯薬出版株式会社，2013。
- 8) 古井辰郎・牧野 弘・竹中基記・寺澤恵子・森重健一郎：地域におけるがん・生殖医療ネットワーク。産科と婦人科，10: 1183-1188, 2014.
- 9) 詠田由美：精神的アプローチ1 医師の立場から。鈴木直・竹原祐氏編，がん・生殖医療 妊孕性温存の診療，pp. 214-221，医歯薬出版株式会社，2013。
- 10) 鴨下桂子・杉本公平・野口幸子・大野田晋・山本瑠伊・坪野貴之・森 博・岡本愛光：不妊治療終結に対する医師の係わり方の検討 当院不妊学級での取り込み。受精着床誌，31: 87-90, 2014.

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

稲川 早苗¹⁾ INAGAWA Sanae
杉本 公平²⁾ SUGIMOTO Kouhei
大野田 晋²⁾ ONOTA Shin
拝野 貴之²⁾ HAINO Takayuki
岡本 愛光²⁾ OKAMOTO Aikou

¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院

²⁾ 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座

要旨：近年、がん医療や生殖医療の発展に伴い、がん・生殖医療に対する関心が高まると同時に、がん・生殖医療を受ける患者の精神的サポートについても注目が集められている。本研究は、当院に妊孕性温存療法を主訴として受診した49名の女性患者を対象に、腫瘍科-生殖科看護師間連携及び医師-看護師間連携の現状を分析し、今後の学際的ながん・生殖医療の精神的サポート体制確立の資とすることを目的とした。腫瘍科-生殖科看護師間連携を実施した患者からは、がんに関する情報が共有されていることに対し安心感が得られていた。医師-看護師間連携については、看護師が診療前後に看護介入を行い、適切なアセスメントと情報提供や看護ケアを実施することにより、たとえ望んだ治療を受けられなかった場合でも精神的サポートとなることがわかった。今後も看護師間連携を積極的に行い、その評価を重ねることによって、さらに多くの知見を集めることが必要と考えられた。

キーワード：学際的、医師看護師間連携、心理社会的ケア、がん・生殖医療

1. 緒 言

2004年 Donnez らの卵巣組織移植による生児獲得の報告により¹⁾ 妊孕性温存療法は大きな breakthrough を迎えた。2006年に Woodruff らから提唱された「Oncofertility」という造語により、卵巣組織凍結保存などの新しい妊孕性温存療法も発展し、若年がん患者に対する妊孕性温存療法は大きな転換点を迎えることになった²⁾。本邦においては2012年11月に日本がん・生殖医療研究会 (Japan Society for Fertility Preservation: JSFP) が設立され、がん・生殖医療に対する関心は急激に高まっている。岐阜モデルをはじめとする³⁾ 地域内のがん医療施設と生殖医療施設との連携が各地で始まっており、より早く適切な情報が患者に提供されるシステムが構築されつつある。当院においては、臨床研究「卵巣機能の低下が予想される若年女性患者に対する卵巣組織凍結および自家移植」が院内倫理委員会において承認され、妊孕性温存療法の

拡充に向けて準備を行っている。

適切な情報提供そのものが患者の精神的サポートになることを Peate らは報告しているが⁴⁾、がん・生殖医療の患者に対する学際的な精神的サポートのあり方は、今後も重要な検討課題である。日本の医療体制にフィットする精神的サポート体制を検討していく必要があると考えられ、今回の研究では当院で行っている腫瘍科-生殖科看護師間連携や医師-看護師間連携の現状について分析し、今後のがん・生殖医療の精神的サポート体制確立の資とすることを目的とした。

2. 研究方法

対象は2011年から2014年までに妊孕性温存療法の検討を主訴に受診した49名の女性患者とし、年齢、妊娠分娩歴、原疾患および医師が行う「がん・生殖医療カウンセリング」の状況ならびに腫瘍科-生殖科看護師間の連携状況および看護介入

状況を後方視的に分析した。

なお、当院ではがん・生殖医療を希望して受診した患者に対し医師による「がん・生殖医療カウンセリング」を原則的に実施している。事務部門（管理課・業務課）との折衝により、平日午後で手術や処置がない日を確保し料金設定を行っている。この「がん・生殖医療カウンセリング」では、事前に医師－看護師間で情報共有を行うこと、また看護師が同席しカウンセリング実施後患者の理解度等を確認し、補足的に情報提供を行うことや医師へフィードバックするよう調整をしている。

3. 結 果

患者の平均年齢は34.5歳（±5.9歳）であった。妊娠歴のある患者は12名（24.5%）、出産歴のある患者は4名（8.2%）であった。紹介元は院内紹介が38名（77.6%）、院外紹介は11名（22.4%）であった。原疾患の内訳は乳がんが21名（42.9%）と最も多く、続いて白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患が10名（20.4%）、子宮頸がんや子宮体がんなどの婦人科疾患は7名（14.3%）、自己免疫疾患が2名（4.0%）、肺がんが2名（4.0%）、その他脳腫瘍や耳鼻科腫瘍などが7名（14.3%）であった（図1）。

(1) 生殖科初診の受診タイミング

性腺機能不全が予測される治療（化学療法や放射線療法）の実施前に受診した患者が28名（57.1%）であったのに対し、実施後に受診した患者が21名（42.9%）であった。

(2) 生殖科受診後の流れ（生殖科医師および生殖科看護師の介入状況（図2））

(i) 看護師による面談は行わず医師による「が

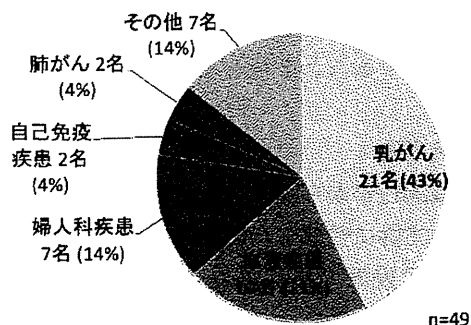


図1 原疾患の内訳

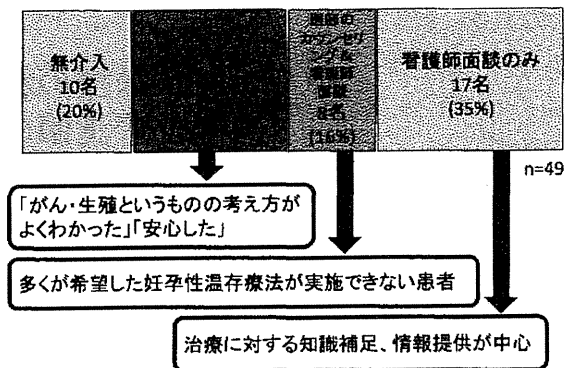


図2 診察後の医師・看護師の介入状況

ん・生殖医療カウンセリング」のみを実施した患者は14名（28.6%）であった。これらの患者の多くはがん・生殖医療に関する知識が不十分と感じており、受診目的が「（がん・生殖医療の内容を）詳しく知りたい」といった内容であった。そのため、医師より通常診療枠とは別枠で時間をかけてカウンセリングを行うなど情報提供を主とした介入を行った。『がん・生殖医療カウンセリング』を受けた患者の反応は「がん・生殖というものの考え方がよくわかった」「（がん治療内容別のリスク度を聞いて）安心した」という声が聞かれた。

(ii) 医師による「がん・生殖医療カウンセリング」および看護師の両者介入を実施できた患者は8名（16.3%）であった。これらの患者の多くは、希望した妊孕性温存療法を実施できなかった患者であり、医師および看護師の介入は一度に限定せずに複数回実施されていた。

(iii) 医師による『がん・生殖医療カウンセリング』を行わず、医師の診察後看護師による面談のみ実施された患者は17名（34.7%）であった。これらの患者の多くは生殖科初診後すぐに妊孕性温存の治療周期（排卵誘発）に入った患者であり、知識の補足や今後のスケジュールなど情報提供を中心とした介入を複数回実施されていた。複数回実施されていた理由は、排卵誘発による身体的負担や自費診療であることの経済的負担、スケジュール設定が困難であるがゆえの社会的負担についてなど患者が知識不足を感じていたため、診療の内容にあわせてその都度、情報提供が必要となっていたことによるものであった。しかしながら、患者や家族の十分な理解を待つまでの時間的