

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
総合研究報告書

「男性がん患者の妊孕性温存方法の確立に関する研究」

研究分担者 岡田 弘 獨協医科大学越谷病院 泌尿器科 主任教授

研究要旨

平成 26 年度：精子形成開始前の精巣を凍結保存してこれを融解後に器官培養による完全体外培養で精子を作出するための最適条件をマウスモデルで検討した。SCK（ステムセルキープ）を使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。今後の、ヒト未熟精巣組織凍結保存-体外精子作出方法の基礎的根拠になる結果と考えられた。

平成 27 年度：男性がん患者に対する妊孕性温存手段として唯一確立している精子凍結保存の実態に関して、血液腫瘍医を対象にアンケート調査を行った。妊孕性温存のための精子凍結保存の重要性は、ほぼ全ての施設で認識されていたが、患者への説明時期は統一されておらず、精子凍結保存を行ったのは、対象となる患者の 28.6%に過ぎなかった。本研究結果から、がん治療施設と生殖医療施設の連携が緊密になるネットワーク造りが急務であると考えられた。

平成 28 年度：血液がん患者の、精子凍結保存の時期に関して、化学療法前が推奨されているが、治療の現場では実施困難な事が多い。より、実施しやすい化学療法 1 コース終了時の精子凍結保存の可能性について、一般精液検査と精子の質の検定法である精子 DNA 断片化率から検討した。1 コース終了後でも、化学療法開始前と同程度の質が保たれていることが示された。今後、これらの精子を用いた挙児結果が報告されることが期待される。

A. 研究目的

男性がん患者の妊孕性温存方法を確立する。

B. 研究方法と C. 結果

①平成 26 年度：若年がん患者の妊孕性温存を目的とした未熟精巣組織凍

結保存法の確立に関する研究

精子形成の始まっていない日齢 7 の B6D2F1 雄マウスの精巣を本研究に用いて、プログラムフリーザーを用いない緩慢凍結方法（Uncontrolled slow freezing；USF）と硝子化法（Vitrification；V）での融解後器官培養

における精子形成について比較した。さらに、作出された精子を用いた顕微授精での産仔獲得率を指標にして、最適な未熟精巣凍結保存法を検討した。この結果、SCKを使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。

②平成 27 年度：男性がん患者の妊孕性温存の実態に関する調査研究

生殖年齢の血液がん患者にたいして、抗がん化学療法を行っている首都圏を中心とするがん治療拠点施設に対して、下記の表 1 の 5 項目からなるアンケート調査を行った。対象は、2014 年 4 月から 2015 年 3 月の 1 年間に、15 歳から 40 歳の生殖年齢の男性血液がん患者とした。

表1 アンケート

Q1.	精子凍結保存は必要と感じるか
Q2.	精子凍結保存の説明を行っているか
Q3.	精子凍結保存に関する説明を行うタイミング
Q4.	化学療法を新規導入した症例数
Q5.	精子凍結保存を行った、または依頼した症例数

首都圏を中心にした、31 箇所の血液がん治療施設に対して、以下の 5 項目から成るアンケート調査を行い 22 施設 (70.9%) から回答を得た。

その結果、95.4%の施設で、男性血液がん患者に対する化学療法施行前に、精子凍結保存は必要であるとの回答を得た。精子凍結保存の説明は 66.6%の施設で行われており、その説明のタイミングは、化学療法施行前ないしは 2 コース終了時で全体の 66.5%を占めていた。アンケー

ト調査期間中に、生殖年齢の男性血液がん患者 213 例に化学療法が開始されていたが、実際に精子凍結保存したのはこのうちの 28.6%に過ぎなかった。

③平成 28 年度：男性がん患者の妊孕性温存を目的とした、精子凍結保存時期に関する研究

男性血液がん患者において、初回化学療法前と 1 コース終了後に精液検査、いずれが凍結保存および生殖医療に用いるのが適当であるかを検討した。

10 例の血液がん患者で、化学療法前と 1 コース終了時に精液検査を行った。

①化学療法前

内分泌検査では、10 例ともに基準値内であった。

一般精液検査では、精液量 2.0ml(中央値) (1.0-4.6) (範囲)、精子濃度 3200 万 /ml(1500-12000 万)、精子運動率 45%(32-50%)、正常形態精子率 1.4%(0.5-5%)であり、精子形態を除いて基準値以内であった。

DFI は 18.5%(12.5-27)であり、我々の施設での基準値以内であった。

②化学療法 1 コース終了後

内分泌検査では、10 例ともに基準値内であった。

一般精液検査では、精液量 1.5ml(中央値) (0.7-2.3) (範囲)、精子濃度 2200 万 /ml(1000-5000 万)、精子運動率 38%(28-47%)、正常形態精子率 1.5%(0-4%)であり、精液量、精子濃度、精子運動率、精子形態はいずれも化学療法開始前より低値であった。

DFI は 20.2%(10.2-29)であり、我々の施設での基準値以内であった。

一般精液検査と精子の質の検定法である精子 DNA 断片化率の測定結果から、化学療法 1 コース終了後でも、化学療法開始前と同程度の精子の質が保たれていることが示された。

D. 考察

① 精子形成開始前の未熟精巣の凍結保存・融解・器官培養による精子作出方法が、マウスモデルで確立できた。この方法を、今後ヒトに応用すべく、小児精巣の体外培養での精子作出方法を確立する必要があると考えられた。

② 男性がん患者に対する妊孕性温存のための精子凍結保存の必要性は、周知されているが、精子凍結保存に関する説明の時期や説明方法に関しては、統一されていなかった。今後、妊孕性温存を望む全ての男性がん患者で、精子凍結保存が可能となるためには、精子凍結保存を行う生殖医療施設と癌治療施設の地域連携・構築が急務であると考えられた。

③ 精子凍結保存は、これまで考えられていた化学療法開始前だけではなく、1 コース終了時でも可能である事を指示する結果であった。今後、実際に 1 コース終了時での凍結保存精子を用いた挙児結果の集積が期待される。

E. 結論

小児男児がん患者を含めた、男性がん患者の妊孕性温存方法の確立に関する研究が行われた。動物モデルで確立された方法や少数例での結論のため、今後のヒトを対象とした、大規模・多施設共同研究が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi T, Shin T, Nishio K, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Miyata A, Kobori Y, Arai G, Okada H. A questionnaire survey on attitude toward sperm cryopreservation among hematologists in Japan. Int J Hematol. 2017, 105: 349-352.

(研究代表者報告書の添付資料参照)

2. 学会発表

① 男性血液疾患患者さんの妊孕性温存の将来像」がん生殖に関するシンポジウム 2014 2014 年 2 月 2 日 (東京)

② 第 52 回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム 若年がん治療の特徴と妊孕性における問題点、泌尿器悪性腫瘍における妊孕性温存 2014 年 8 月 28 日(横浜)

③ 第 53 回日本癌治療学会 International Symposium がん生殖医療 Oncofertility がん治療と妊孕性温存の最新情報 2015 年 10 月 29 日 (京都)

④ がん生殖に関するシンポジウム 2016 男性がんと生殖機能の温存を考える 2015 年 2 月 7 日 (東京)

⑤ 第 38 回日本造血細胞移植学会 造血細胞移植における妊孕性温存の検討

— 移植前後の男性不妊に対する対応

— 2016 年 3 月 4 日 (名古屋)

⑥ AUA2016 Microdissection

testicular sperm extraction in patients with azoospermia due to chemotherapy. 2016 5月6日 (サンディエゴ)

- ⑦ 第16回 日本 Men's Health 医学会 血液内科に対する治療前精子凍結のアンケート調査 2016年7月8日 (札幌)
- ⑧ 第43回 尿路悪性腫瘍研究会 がん患者の結婚と妊孕性温存 2016年7月16日 (東京)
- ⑨ 第54回 日本癌治療学会学術集会 がん患者の妊孕性がんと妊孕性の温存 ～血液内科へのアンケート調査結果から考えること～ 2016年10月22日 (横浜)
- ⑩ 第2回 日本泌尿器腫瘍学会学術集会 進行性精巣腫瘍 (長期副作用) 妊孕性 2016年10月22日 (横浜)
- ⑪ 第61回 日本生殖医学会学術講演会 がん・生殖医療の最前線と今後の展望 小児及び AYA 世代の男性がん患者での妊孕性温存に関する話題 2016年11月4日 (横浜)
- ⑫ 厚生労働科学研究 (がん対策研究) 推進事業 がん専門相談員向け若年がん患者の妊孕性温存に関する相談支援研修会 2016年12月4日 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない