

<特集「生殖医療の進歩と小児および若年成人がん患者への適応」>

女性がん患者に対するがん生殖医療

—京都府立医科大学附属病院における取り組みの現状—

沖村 浩之*, 澤田 守男, 北脇 城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

Current Approach to Oncofertility for Female Cancer Patients in University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine

Hiroyuki Okimura, Morio Sawada and Jo Kitawaki

Department of Obstetrics and Gynecology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

がんに対する集学的治療のめざましい進歩に伴い、若年がん患者において治療に伴う妊孕性の喪失といった課題がクローズアップされるようになった。若年女性がん患者においては、従来の婦人科がんに対する妊孕性温存療法に加え、小児がんなどの原疾患に対する主治療に先だって未受精卵子や胚、卵巣組織を凍結保存するという方法が注目されている。妊孕性温存への関心が高まる中、当院においてもこのようながん・生殖医療を行うことを目的として生殖医療センターが設置された。これらのがん・生殖医療は、技術的には生殖補助医療の延長線上にあるものであるが、がん患者に対する有効性・安全性といった面では慎重な取扱いが求められる。その実施にあたっては、婦人科医や主科のがん治療医、さらには胚培養士・カウンセラーといった他職種とも密接に連携しながら、患者背景・原疾患の進行度・治療開始までに許容される時間的猶予を総合的に判断する必要がある。当院以外の施設においてがん治療を受ける患者に対しても、同様の妊孕性温存療法を提供できるような枠組み作りも重要である。京都府における充実したがん・生殖医療の実現と発展のために尽力していきたい。

キーワード：がん・生殖医療，生殖補助医療，妊孕性温存療法。

Abstract

Loss of fertility in young patients after the treatment of cancer has become a critical social problem, even as remarkable advances in medical treatment have improved prognoses. To resolve these problems, novel strategies have been developed, including the cryopreservation of embryos, unfertilized oocytes, and ovarian tissues prior to the main treatment of the primary tumor, in addition to preservation of the uterus and/or lateral ovary in young patients with gynecological cancer. Recently, a reproductive technology center was established in our hospital to provide the advanced medical care. It is essential

平成29年 6月25日受付

*連絡先 沖村浩之 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
h-okim@koto.kpu-m.ac.jp

to take a close cooperation among gynecologists, oncologists majoring in other cancers, embryologists, and counselors to enable young patients to give birth following cancer treatment. In this session, we introduce the fertility treatments we offer for patients with gynecological cancers and the methods used to promote fertility preservation prior to the main treatment for various cancers in our institution.

Key Words: Oncofertility, ART, Fertility preservation.

はじめに

近年のがん診療の進歩による治療成績の向上とともに、治療後の生活の質（quality of life, QOL）に対する関心が高まってきている。特に若年がん患者の多くは化学療法や放射線療法に伴って性腺機能が障害され、がんを克服した後も妊孕性喪失の危機に直面することとなる。また若年女性がん患者に対しては、妊娠に不可欠な子宮や卵巣を原発とする婦人科がんに対する妊孕性温存療法に加えて近年、小児がんや乳がん、血液がんによって代表される原疾患に対する主治療の前に未受精卵子や胚、卵巣組織を体外で凍結保存することで将来の妊娠を可能にする方法が検討されている。いわゆるがん・生殖医療である。当院においてもこのような先進的治療を

行うことを目的として、生殖医療センターが設置された。本稿では当院における若年女性がん患者に対する妊孕性温存療法への取り組みと課題について紹介する。

がん・生殖医療の必要性

がん患者に対する手術療法、化学療法、放射線療法を中心とした集学的治療の進歩に伴いその治療成績はめざましく向上している。本邦における0歳から14歳の小児がんの10年相対生存率は女性で79.3%、15歳から29歳のいわゆるAYA (adolescent young adult) 世代の10年相対生存率は女性75.3%に達している(図1)¹⁾。また、20歳代女性における小児がんの経験者は1,000人に1人と考えられている。

若年女性がん患者のほとんどは、原疾患の寛

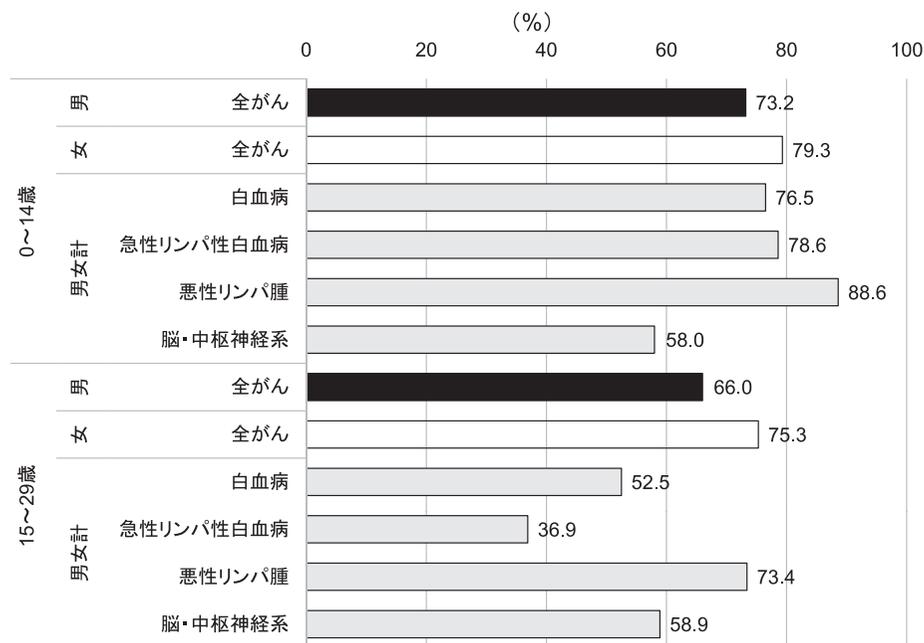


図1 小児・AYA世代の10年相対生存率

解が得られたとしても治療に伴って卵巣機能の低下をきたし、早発閉経や妊孕性の喪失を引き起こす。そのリスクは治療内容によってさまざまであり、米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) により分類されている (表1)²⁾。

このようなリスクのある若年女性がん患者に対して、ASCOのガイドラインは、がん治療医は治療開始前に将来的に不妊となるリスクについての情報を提供し、胚や精子の凍結保存や子宮・卵巣を温存する術式の適応など、妊孕性温存療法の是非を検討するべきであると言及している (図2)³⁾。がん診療は患者の命に関わる治療を最優先すべきであり、妊孕性温存療法はがん治療の次に位置するものであるが、可能な限り早期に患者やその家族と妊孕性温存についての話し合いの場が設けられるべきである。その他にも、妊孕性温存療法に関して FertiPROTEKTの指針⁴⁾、International Society for Fertility Preservation (ISFP)の Practice Committee Opinion⁵⁾ など、さまざまな指針が策定されており、妊孕性温存を求める患者のニーズとがん・

生殖医療の実現への関心が高まっている。厚生労働省のがん対策推進協議会が定めた、「第3期がん対策推進基本計画」(2017年度から施行)においても、ライフステージに応じたがん対策として、「小児やAYA世代などの特性に応じたがん対策を、医療面・共生面の双方から進める」ということが明文化され、社会的な需要が増してきている。

当院は、体外受精・胚移植の臨床実施、顕微授精、ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する日本産科婦人科学会の登録施設である。また、がん診療連携拠点病院、小児がん拠点病院、特定不妊治療指定医療機関でもあり、京都府におけるがんおよび不妊治療の中核機関としての機能を求められている。このような背景の中、若年がん患者に対するがん・生殖医療の実施を目的として、平成29年3月に生殖医療センターが設置された。がん・生殖医療の適応となるのは婦人科がんに加え、小児がんや乳がん、血液がんなど多岐にわたり、今後多くの京都府民のがん医療に貢献することが期待されている。

表1 化学療法および放射線療法による卵巣機能障害リスク分類 (ASCO ガイドライン)

治療誘発性閉経のリスク	治療プロトコール
High Risk >70%	アルキル化剤+全身放射線照射あるいは骨盤放射線照射
	シクロフォスファミド (>40歳 5 g/m ² 、<20歳 7.5 g/m ²)
	プロバカルジンを含むレジメン (MOPP療法>3サイクル BEACOPP療法>6サイクル)
	テモゾラミドあるいはBCNUを含むレジメン+全脳照射
	全腹部あるいは骨盤放射線照射 (成人>6 Gy、初経発来後>10 Gy、初経発来前>15 Gy)
	全放射線照射総量 (造血幹細胞移植) 全脳放射線照射 (>40 Gy)
Intermediate Risk 30~70%	シクロフォスファミド (30~40歳 5 g/m ²)
	乳がんに対するAC療法 (<40歳 4コース+パクリタキセル/ドセタキセル)
	モノクローナル抗体 (ペバシズマブ)
	FOLFOX4療法
	シスプラチンを含むレジメン 腹部あるいは骨盤放射線照射 (初経発来前 10~15 Gy、初経発来後 5~10 Gy)
Lower Risk <30%	アルキル化剤を含まないあるいは少量のみ含むレジメン (ABVD療法、CHOP療法、COP療法、白血病に対する多剤併用療法)
	シクロフォスファミドを含む乳がんに対するレジメン (<30歳 CMF療法、CEF療法、CAF療法)
	アントラサイクリン系+シタラビン
Very Low/No Risk	ピンクリスチンを用いた多剤併用療法
	放射性ヨウ素
Unknown	モノクローナル抗体 (セツキシマブ、トラスツズマブ)
	チロシンキナーゼ阻害剤 (エルロチニブ、イマチニブ)

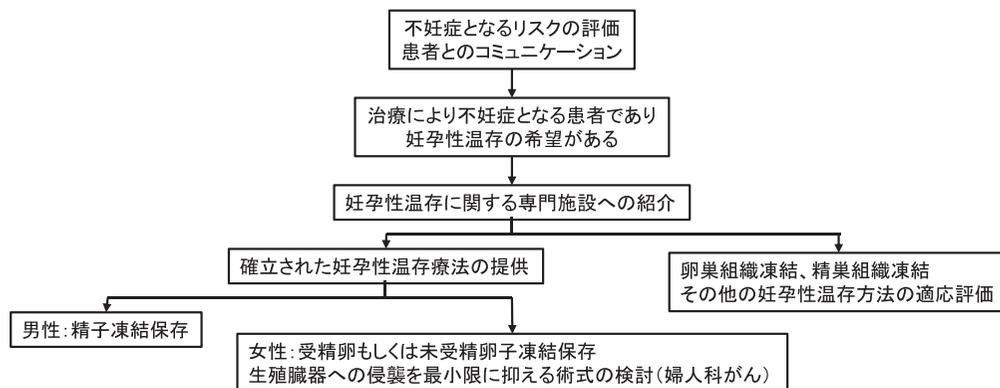


図2 ASCO が提唱するがん・生殖医療のアルゴリズム

婦人科がんに対する妊孕性温存療法

婦人科がんに対する主治療は外科的な子宮および卵巣摘出である。また、術後補助療法として全骨盤照射や化学療法を行う。妊孕性を保持するためには根治性を担保しながら子宮と少なくとも片側卵巣を温存しなければならず、その適応の判断は慎重になされるべきである。当科では妊孕性温存が期待できる初期症例に対して、患者および家族にそのリスクとベネフィットを十分に説明し同意を得たうえで妊孕性温存療法を実施している。婦人科がんに対して当科で行っている妊孕性温存療法について紹介する。

子宮頸がんはその原因がヒトパピローマウイルス感染であることは周知の事実である。また、子宮がん検診やワクチンによる予防法が確立している。しかしながら昨今、20～30歳代女性に急増しており大きな社会問題となっている。妊娠が発覚した時点ですでに進行癌を併発している例も少なくないため、特に若年者を中心にがん検診受診を呼びかけている。子宮頸がんに対する妊孕性温存療法として、上皮内癌には子宮頸部のみを切除する円錐切除術を行っている。また近年では、進行癌であっても子宮頸部に限局するようなIB1期以下でかつ長径が2cm未満であるような初期病変であれば、子宮体部を温存する術式である広汎子宮頸部摘出術

も適応としている⁶⁾。さらに子宮頸がんの卵巣への転移はI～IIA期では1%以下の頻度であり、片側卵巣の温存は考慮される⁷⁾。

子宮体がんは外科的子宫摘出が標準的治療である。しかしながら、前癌病変である子宮内膜異型増殖症 (atypical endometrial hyperplasia: AEH) や癌であっても病変が子宮内膜に限局しかつ高分化型例 (endometrial cancer: EC) に対して高用量黄体ホルモン療法 (酢酸メドロキシプロゲステロン: MPA) が適応となる。当院においてもこれまで13例に対して実施されている。AEH例での完全奏率は100%, ECで50%と比較的良好で、2例において妊娠し生児も得ている。AEH例での再発例は認めていないがEC例では寛解が得られても1年以内に40%が再発しており⁸⁾、慎重な症例の選択と治療後の積極的な不妊治療の導入が妊娠のために不可欠である。

卵巣がんに対する治療も子宮体がんと同様に子宮および両側卵巣摘出が標準治療とされるが、片側卵巣に限局しかつ組織型が高分化型症例では、妊孕性温存療法として原発巣のみの片側摘出が可能である。日本婦人科腫瘍学会ガイドラインにおいても本治療についての項目が設けられている。当科でも若年卵巣癌症例に対して施行しており、術後妊娠に向けて入念な経過観察を行っている。

当科で導入を目指す 妊孕性温存療法の概要

生殖医療として当科では、タイミング療法や人工授精などの一般不妊治療と体外受精や顕微受精などの生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) を実施している。ART とは調節卵巣刺激による卵胞の発育促進、採卵、媒精や顕微授精による受精卵の作成・培養と、発生した胚を子宮内腔へ移植あるいは凍結保存する治療技術をいう。ART の技術的な応用として、未受精卵子、胚および卵巣組織の凍結保存法が確立されてきた。その医学的適応は、小児がんや乳がん、血液がんなどに罹患した若年女性が化学療法や放射線療法などの主治療を行う前に性腺機能障害を免れ将来的な妊娠や出産の実現に向けて行う。しかしながら、がん患者に対する有効性は未だ十分に確立されておらず、開始するにあたり院内倫理審査委員会の承認や日本産科婦人科学会への登録を行う必要がある。

凍結保存方法について紹介する(表2)。年齢は特定不妊治療費助成の対象である43歳未満としている。胚凍結は現在凍結方法としてもっ

とも普及しているが、夫婦の同意がなければ実施できないため未婚女性に適用できない。初経前の小児や経腔的な採卵が困難な女性に対しては卵巣組織凍結が唯一の手段となる。

未受精卵子凍結や胚凍結のための調節卵巣刺激と採卵には一般的に、月経周期にもよるが初診から2~6週間程度必要であり、原疾患の主治療の遅れが発生する。この期間を短縮するために、月経周期に関わらず調節卵巣刺激を開始するランダムスタート法を行うケースが増えてきている。Cakmakらは月経周期における卵胞期もしくは黄体期より調節卵巣刺激を開始しても採卵数や受精率に有意差はなかったと報告しており、この方法を用いれば採卵までに要する期間は2週間程度に短縮できる⁹⁾。しかし、多くの原疾患は時間の経過とともに増悪するため、妊孕性温存のために許容される猶予期間はせいぜい1か月程度、すなわち採卵できるのは1回限りである。これに対し卵巣組織凍結は全身麻酔による腹腔鏡下手術を要するものの調節卵巣刺激は不要であるため、原疾患の診断から数日以内に施行し速やかに主治療を開始することができる。

表2 凍結保存法の種類と特徴

	胚凍結	未受精卵子凍結	卵巣組織凍結
対象年齢の目安	20歳~43歳未満	20歳~43歳未満	0歳~43歳未満
婚姻状況	既婚のみ	未婚/既婚を問わず	未婚/既婚を問わず
必要な治療期間	2~6週間	2~6週間	1~2週間
特徴	不妊治療として最も普及している。 手法そのものの安全性・有効性は確立している。	未婚女性にも適応可能。 手法そのものの安全性・有効性はほぼ確立している。	思春期以前の女兒においても施行可能。 必要な治療期間が短い。 多数の卵子を保存することが可能。
問題点	夫婦の一方が死亡したり離婚した場合は凍結胚は使用できない。 調節卵巣刺激、連日の経腔超音波検査が必要。	融解後の生存率は90%以上だが、胚凍結に比べるとやや劣る。 調節卵巣刺激、連日の経腔超音波検査が必要。	現在までの出産報告は60例程度のみ。 自家移植における生着効率は高くなく、微小残存病変の可能性が否定できない。

また、調節卵巣刺激の際には多数の卵胞が発育し血中エストロゲン値が上昇するため、乳がんなどのエストロゲン依存性腫瘍では、その進行が助長される危険性がある。調節卵巣刺激に伴う血中エストロゲン値の上昇を緩和するために、アロマターゼ阻害薬を併用する方法が報告されている¹⁰⁾。エストロゲン依存性腫瘍の患者に対してはアロマターゼ阻害薬を併用すること、もしくは卵巣組織凍結が有用である。

卵巣組織凍結は、小児にも適用でき有用である一方、微小残存がん病巣 (minimal residual disease: MRD) が課題として挙げられる。MRDが存在すると、原疾患寛解後に凍結した卵巣組織を融解し自家移植した際に悪性細胞が再度体内に混入してしまう危険性がある。現在までに60例の凍結卵巣組織を用いた出産例が報告されているが、母児の長期的な予後は明らかではない¹¹⁾。また、凍結卵巣組織により確実な妊娠が期待できるわけではない。最近のレビューでは、121例の自家移植で35人(28.9%)の生児が得られたと報告している¹²⁾。自家移植法の進歩、MRDのより感度の高い検出法の開発、摘出卵巣組織における卵子獲得技術の向上が今後のがん・生殖医療のさらなる発展のために不可欠である。

がん・生殖医療の最大のアウトカムは妊娠・出産である。主治療後に妊娠を許可する時期については、がん治療後に残存する薬剤の胎児への毒性と原疾患再発の可能性を考慮する必要がある。妊娠を成立させるためにはARTを必要とすることも多い。また、がんを克服した患者の妊娠においては流産や低出生体重児が増加するとの報告も散見される¹³⁾。このように、がん・生殖医療においてはその適応のみならず、がん治療後の妊娠・出産の管理についても慎重な判断が求められる。当科でも、腫瘍、生殖内分泌、周産期の各グループが常に密に連携し相談しながら方針を決定し、出産まで患者やその家族をサポートしている。

がん生殖医療を実施するための課題

個々の症例に対してがん・生殖医療が可能か

否かの判断は、現在増えつつあるエビデンスの検討、原疾患の進行度や治療の見込み、患者の背景を十分に考慮する必要がある。そのためには原疾患に対応する主科や、妊孕性温存を担当する当科を含めた他職種との密接な連携が必要とされ、その実施に際しては医療者間での十分な情報交換・対話が必要である。

また、妊孕性温存療法を未成年である小児に対し適用する場合、患者である子どものアセント(賛意)を得る必要がある。ヘルシンキ宣言に基づき、未成年の医療の参加に対しては、子どもを保護する観点から親のインフォームド・コンセントを基本としながらも、子どもの権利の観点から子ども自身の賛意(アセント)の有無を尊重することが必要とされている。原則的には0歳より卵巣組織凍結の適応が可能であり、患児にもできるだけ分かりやすい説明を行い、治療後も発達に応じて繰り返し説明することが必要である。

胚培養士やカウンセラーといった職種の新たな雇用も課題である。卵子の処理や媒精、胚の培養や凍結は現在胚培養士が主に担当している。医学的適応による妊孕性温存療法の開始に伴い体外受精や顕微授精の頻度は増えると予想され、胚培養士の担う役割は大きい。また、がん患者とその家族は、がんの告知を受けた後に十分な時間的余裕のない状況下で妊孕性温存療法を希望するかどうか決定しなければならず、心理的負担に対するケアを含めたカウンセリング体制の整備は不可欠である。

妊孕性温存療法の提供にあたっては、他のがん治療施設との連携を形成・強化していくことも重要である。京都府下において日本産科婦人科学会の定める「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する登録施設」は7施設あり、その中で「がん診療連携拠点病院」および「小児がん拠点病院」という2条件を充たすのは当院を含め2施設のみである。京都府下で当院の担う責任は大きい。他施設においてがん治療を受ける場合/受けた場合でも、当院でスムーズに妊孕性温存療法を受けることができるような病院間の連携システムの整備が確立していくべき喫

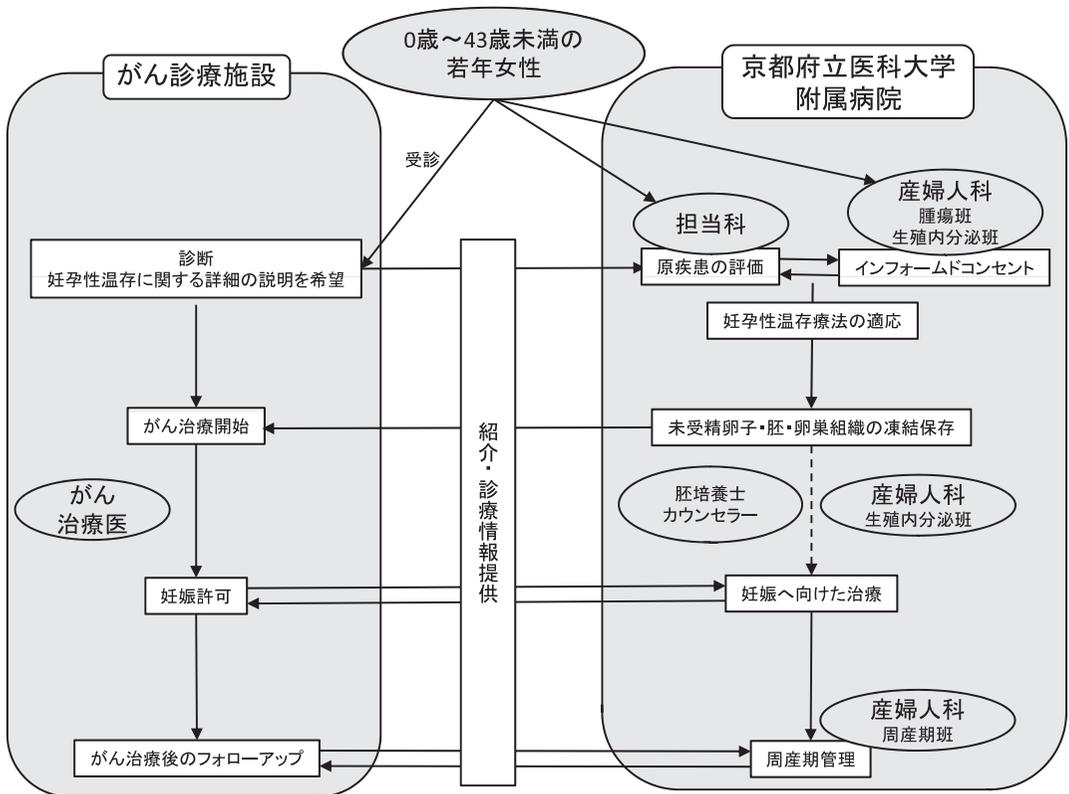


図3 がん・生殖医療実現に向けたがん診療他施設との連携

緊の課題といえる（図3）。

最後に

若年女性がん患者に対して妊孕性温存療法を行う場合、患者の社会的背景、原疾患の予後と治療開始まで許容される時間的猶予を総合的に

判断して施行する必要がある、主治医やがん・生殖医療に関わる他職種を含めた密接な連携が必要となる。京都府における充実したがん・生殖医療の実現と発展のために尽力していきたい。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Ito Y, Miyashiro I, Ito H, Hosono S, Chihara D, Nakata-Yamada K, Nakayama M, Matsuzaka M, Hattori M, Sugiyama H, Oze I, Tanaka R, Nomura E, Nishino Y, Matsuda T, Ioka A, Tsukuma H, Nakayama T. Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data. *Cancer Science* 2014; 105: 1480-1486.
- 2) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Updata. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2500-2511.
- 3) Lee SJ, Schover LR, Patridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations of fertility preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-2931.

- 4) 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.
- 5) ISFP Practice committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, Nagy P, Falcone T, Andersen C, Hovatta O, Wallace H, Meirow D, Gook D, Kim SH, Tzeng CR, Suzuki S, Ishizuka B, Dolman MM. Recommendation for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. J Assist Reprod Genet 2012; 29: 465-468.
- 6) 澤田守男. 子宮頸がんにおける妊孕性温存治療. 京府医大誌 2014; 123: 333-345.
- 7) Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, Yamaguchi S, Kuzuya K, Nakanishi T, Suzuki M, Kita T, Iwasaka T, Terakawa N. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2006; 101: 234-237.
- 8) Kataoka H, Mori T, Yamamoto T, Sawada M, Kuroboshi H, Tatsumi H, Iwasaku K, Kitawaki J. Outcome of fertility -sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for atypical hyperplasia and endometrial carcinoma in young Japanese women. Eur J Gynaec Oncol 2014; 35: 11-15.
- 9) Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2013; 100: 1673-1680.
- 10) Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility preservation success subsequent to concurrent Aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 2424-2429.
- 11) Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. Journal of assisted reproduction and genetics 2015; 32: 2107-2109.
- 12) Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. Lancet 2014; 384: 1311-1319.
- 13) Landa A, Kuller J, Rhee E. Perinatal Considerations in Women With Previous Diagnosis of Cancer. Obstet Gynecol surv 2015; 70: 765-772.

著者プロフィール



沖村 浩之 Hiroyuki Okimura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学・大学院生

略 歴：平成 22 年 3 月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

平成 22 年 4 月 市立福知山市民病院 研修医

平成 23 年 4 月 京都府立医科大学附属病院 研修医

平成 24 年 4 月 京都府立医科大学附属病院 産婦人科 専攻医

平成 25 年 4 月 京都府立医科大学附属北部医療センター 産婦人科

平成 28 年 4 月～現職

専門分野：生殖内分泌

主な業績：1. 沖村浩之, 澤田守男, 安川 覚, 森 泰輔, 原田規子, 山口一美, 中川有希子, 磯島喜孝, 由木はる美, 松島 洋, 野口敏史, 岩破一博, 柳澤昭夫, 北脇 城. 子宮頸部上皮内腺癌の術前診断における細胞診の有用性の検討. 京府医大誌 2015; 124: 171-178.