

<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」>

生殖医療の進歩とがん治療への応用

—がん・生殖医療の実践—

鈴木 直*

聖マリアンナ医科大学産婦人科学

Progress of the Reproductive Medicine and a Therapeutic Application for the Cancer Treatment-practice on Oncofertility

Nao Suzuki

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

抄 録

近年、がん診療における早期診断や治療の進歩に伴って、がんを克服した患者（がんサバイバー）が増加しつつあり、若年がん患者のサバイバーシップの向上に関する議論が展開されている。特に、小児や思春期を含めた生殖年齢患者に対する化学療法や放射線療法によって惹起される妊孕性喪失に関する問題は、その議論の一つとして認識されつつある。一方「生殖医療」の分野では、1978年に英国で体外受精・胚移植による世界初の生児が誕生し、その後のめざましい技術革新によって、胚（受精卵）凍結や未受精卵子の凍結は生殖医療における今日の標準的な治療となっている。そして、Donnezらによる若年がん患者の卵巣組織凍結保存・移植による世界初の生児獲得に関する報告が本領域のブレイクスルーとなり、2006年に米国のWoodruffらは、腫瘍学（Oncology）と生殖医学（Fertility）を組み合わせ、[「がん・生殖医療（Oncofertility）」という概念を提唱した。本稿では、生殖医療の進歩によるがん治療への応用として、がん・生殖医療の実践に関して概説する。

キーワード：小児，思春期・若年がん患者，妊孕性温存，がんサバイバー，がん・生殖医療。

Abstract

In recent years, the number of cancer survivors has been increasing thanks to improvements in early diagnosis and advances in treatment, and there has been discussion about improving the quality of life for young cancer patients. In particular, issues related to loss of fertility associated with chemotherapy and radiotherapy in patients of reproductive age, including children and adolescents, are coming to be recognized as important. In the field of "reproductive medicine," the first live birth resulting from *in vitro* fertilization and embryo transfer occurred in 1978 in the UK. Due to subsequent dramatic technical innovations, cryopreservation of embryos (fertilized oocytes) and cryopreservation of unfertilized oocytes have become standard methods for reproductive medicine today. Donnez *et al.* reported the first live birth resulting from ovarian tissue cryopreservation and transplantation in a young cancer patient.

平成29年 6月27日受付

*連絡先 鈴木 直 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区管生2-16-1
nao@marianna-u.ac.jp

That event led to the development of a new concept termed “Oncofertility,” a combination of the words “oncology” and “fertility,” which was initially proposed by Woodruff *et al.* from the United States in 2006. This article reviews recent findings and issues related to fertility preservation techniques for cancer patients, as well as discussing the importance of team medical care and the efforts that have been made in Japan.

Key Words: Childhood, Adolescent and young adult cancer, Fertility preservation, Cancer survivor, Oncofertility.

がん・生殖医療に関する診療指針

米国臨床試験腫瘍学会（ASCO: American Society of Clinical Oncology）は米国生殖医学会（ASRM: American Society for Reproductive Medicine）との共同で、2006年に世界で初めて「若年がん患者に対する妊孕性温存に関するガイドライン」を示し、その後2013年に改訂された¹⁾²⁾。このASCO2006は、1985年より2005年までの報告論文のうち、基準を満たした論文にて妊娠率、出生率、体外受精成功率に関する指針を提示し、がん治療により妊孕性喪失の可能性に関する情報提供を生殖年齢にある全てのがん患者が受けるべきであるとしている。さらに、がん治療医は診断早期から患者に妊孕性に関する問題を提示すべきであり、生殖医療を専門とする医師との連携が重要となると強調している。2013年改訂版の変更点は、妊孕性温存治療に関わるすべてのプロバイダー（医師、看護師、臨床心理士、ソーシャルワーカーなど）をヘルスケアプロバイダーと表現し、ヘルスケアプロバイダー全体で患者に対応する必要性が明示され、「がん治療医はがん治療によって妊孕性が低下する可能性に関してがん患者に情報提供する責任がある」、としている。

本邦においては、日本生殖医学会が2013年に「未受精卵子および卵巣組織の凍結・保存に関するガイドライン」を、2014年4月には日本産科婦人科学会が「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を示し、2016年に一部改訂され、胚（受精卵）の凍結・保存に関する内容が追加され、本邦においては小児、AYA世代がん患者の胚（受精卵）あるいは未受精卵子また卵巣組織を凍結

保存するには日本産科婦人科学会への届け出が必須となっている。以下にその一文を抜粋する：「悪性腫瘍など（以下、原疾患）に罹患した女性に対し、その原疾患治療を目的として外科的療法、化学療法、放射線療法などを行うことにより、その女性が妊娠・出産を経験する前に卵巣機能が低下し、その結果、妊孕性が失われると予測される場合、妊孕性を温存する方法として、女性本人の意思に基づき、未受精卵子を採取・凍結・保存すること（以下、本法）が考えられる。本法は、原疾患治療で発生する副作用対策の一環としての医療行為と考えられるので、治療を受ける時期に挙児希望がない場合でも、本人が希望する場合には医療行為として認める必要がある。しかし、本法の実施が原疾患の予後に及ぼす影響、保存された卵子により将来において被実施者が妊娠する可能性と妊娠した場合の安全性など、未だ明らかでないことも多いため、被実施者に十分な情報提供を行い、被実施者自身が自己決定することが重要である。本法は体外受精・胚移植や顕微授精を実施することを前提としており、日本産科婦人科学会の「体外受精・胚移植に関する見解」、および「顕微授精に関する見解」に準拠して実施されなければならない。さらに本法は通常の生殖補助医療（ART）とは異なる医学的、倫理的、社会的な問題を包含しているため、以下の点に留意して行われることを要す。なお、同じ目的で行われる卵巣組織の採取・凍結・保存については未受精卵子の場合と同じ医療行為に属するものであり、基本的に本法に含まれるものと考え、本見解を準用する。」³⁾

一方、本邦においては各種がんに対する妊孕性温存に関する包括的な指針は存在していな

い。本邦においても、小児、思春期・若年 (AYA) がん患者のサバイバーシップ向上を目指して、がん治療医は AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存に関する重要性を再認識する必要がある。しかしながら、対象患者が一般不妊症患者ではなく、あくまでもがん患者である事から、がん治療を何よりも最優先とすべきであり、将来の妊娠・分娩を断念せざるを得ない状況も少なくない。そこで日本癌治療学会は、がん患者の妊孕性温存療法を十分に考慮しつつがん治療に主眼を置いた指針作りを 2015 年 10 月 (京都) より開始しており、2017 年 7 月に「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年度版 (委員長・青木大輔教授 (慶應義塾大学医学部産婦人科), 副委員長・鈴木直, 統括委員 (生殖)・大須賀穰教授 (東京大学大学院医学系研究科産婦人科), 小児コメンター・細井創教授 (京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学), 金原出版) を完成させた。

女性がん患者に対する妊孕性温存療法

代表的な妊孕性温存療法は、胚 (受精卵) 凍結保存、未受精卵子凍結保存そして卵巣組織凍結保存となる。

1. 胚 (受精卵) 凍結保存と未受精卵子凍結保存: 未受精卵子凍結保存は、パートナーのいないがん患者に対する妊孕性温存療法となり、ASRM は 2013 年に本法は研究段階の技術ではないと認定している⁴⁾。一方パートナーを有するがん患者に対しては、一般不妊治療で行われる胚 (受精卵) 凍結保存が行われ、調節卵巣刺激法による排卵刺激によって少しでも多くの卵子採取 (採卵) を目指すことになる。卵子の採取は、原則として患者の月経周期に依存することから、採取までに最低 2 週間を要するのが一般的である。そのため、がん治療開始までに時間的余裕が無い場合には採卵が出来ない場合もある。近年、産婦人科受診時の患者の月経周期に関係なく採卵を施行する「ランダムスタート法調節卵巣刺激法」が考案され⁵⁾、次周期の月経を待つことなく採卵に向けた治療を開始することが可能と

なった。なお、胚 (受精卵) や未受精卵子凍結後の生児獲得の割合が患者の年齢に依存するため、がん治療開始前に胚 (受精卵) あるいは未受精卵子凍結保存ができたとしても将来生児獲得できることを 100% 保証しているわけではない事実 (生殖医療の限界) を治療開始前に情報提供すべきである。なお、乳がんの一部など調節卵巣刺激による血中女性ホルモンの上昇を抑える必要がある場合には、アロマターゼ阻害薬併用による採卵が試みられており、Oktay らは体外受精にて 33 名の患者に対して 40 回の胚移植を実施した結果、25 名の生児を得ているが、いずれの子どもも胎児奇形などみとめられなかったと報告している⁶⁾。なお、原則として採卵は経腔操作を伴うため、小児、AYA 世代女性がん患者においては採卵が施行できない場合がある。また、ランダムスタート調節卵巣刺激法でさえもがん治療開始まで時間的余裕が無い場合もある。その際には、次項に述べる卵巣組織凍結保存がその適応となる。

2. 卵巣組織凍結保存: 小児、AYA 世代がん患者に対する卵巣組織凍結保存は 1990 年代後半から欧米にて臨床応用が開始され、Donnez らによって 2004 年に世界で初めて生児獲得が報告された⁷⁾。2015 年の Wolff らの報告によれば、欧州では 1000 例以上の卵巣組織凍結を実施しているとし、特に欧州では本技術は一般化されつつある医療になっている⁸⁾。しかしながら、ASRM は未だ卵巣組織凍結は、確立した技術ではなく、実験的に実施される技術であると述べている⁹⁾。卵巣組織内にがん細胞の存在が予想される、卵巣がんや白血病などは、融解した卵巣組織を移植した際にがん細胞を再度体内に移入する可能性が否定できないことから卵巣組織凍結保存の適応外となっている。なお、卵巣組織・凍結による卵巣移植あたりの生児獲得率は、25% と報告されており¹⁰⁾、Wallace らのエジンバラクライテリアに則った本技術の臨床応用に関する報告では、卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性が示されている¹¹⁾。また、卵巣組織凍

結の適応年齢は、その上限は35～40歳前後までとされているが、原始卵胞数が多ければ多いほど移植後の妊娠・分娩の可能性が高くなる。その様な観点から、小児から30歳までの小児またはA世代がん患者が最も良い適応年齢となる。しかしながら、小児がん患者の卵巣組織凍結保存では、その保管期間が長期に渡ることによる責任の所在の問題、さらに対象患者が小児であることから卵巣組織凍結時のみならずその後のフォローアップ時あるいは卵巣移植時のインフォームドコンセントに関しても保存と同様に長期にわたる対応が必要であることなどから、その運用には十分な議論が必要となる。

男性がん患者に対する妊孕性温存療法

代表的な妊孕性温存療法は、精子凍結保存となる。なお、精巣組織凍結保存は未だ研究段階の域を脱していない現状がある。

1. 精子凍結保存：NCCNは、がん治療開始前に精子を採取し凍結保存することが最も信頼しうる妊孕性温存療法であるとしている¹²⁾。Mossらも、AYA世代の男性がん患者に対する妊孕性温存療法としては射精精液が最も有効であり、がん治療開始前に採取すべきであるとしている¹³⁾。仮に射精ができない場合には、Penile Vibratory Stimulator(射性を促す機械)や全身麻酔下におけるElectroejaculation(電気射精)といった人工的な射精をも適応となる。また、射精精液が得られない場合には、外科的にTesticular sperm extraction (TESE: 精巣内精子採取術)による精子回収を勧めている。
2. 精巣組織凍結保存：精巣組織を凍結することで精子幹細胞を保存することが可能であるが、ヒトにおいて治療後に融解した精巣組織を再移植し精子分化が再開するか否かに関し

ては確証が得られていない¹⁴⁾。

終わりに

若年がん患者の妊孕性温存に関する診療として古くから配偶子や受精卵の凍結保存、卵巣の位置移動術や放射線治療時の遮蔽などが施行されてきた。しかし、2004年のJ. Donnezらによる卵巣組織凍結・移植による初めての生児獲得以来、新しい妊孕性温存療法として卵巣組織凍結・移植が臨床応用されたことから、欧米ではがん・生殖医療(Oncofertility)という新しい概念が確立され、小児、AYA世代がん患者に対する妊孕性温存の診療の考え方が見直され始めている。しかしながら、妊孕性温存希望のがん患者に対しては「原疾患の治療が最優先でありその治療が遅れることなく遂行することが大原則であること」を強調すべきであり、一方将来の子供をもつあるいはもたない事に関する患者の自己決定支援が重要である。がんと診断された患者および家族は、同時に様々な問題と対峙することが要求され、短期間にいくつもの選択をしなければならない。特に小児および思春期のがん患者への、がん宣告は患者本人のみならず両親や家族にも極めて大きな心理的影響を及ぼすことが推測され、臨床心理士などによる継続的支援も必要である。妊孕性温存療法の遂行においては、施設間の連携が迅速に正確に行われ、患者家族に寄り添うカウンセリングを経て、短期間に決断できる環境を整備することが重要である。将来的には、がん治療医と生殖医療を専門とする医師と患者の間に生じている妊孕性温存に関する情報のギャップをなくし、より安全でかつ確実な方法で妊孕性温存治療を選択することができる社会の形成が望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

1) Lee SJ, Schover LR, Oktay K et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility

preservation in cancer patients 2006; 18: 2917-2931.

2) Loren AW, Mangu PB, Oktay K et al. Fertility

- preservation for patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2013; 19: 2500-2511.
- 3) 医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解：日本産科婦人科学会雑誌 2016; 68: 1470-1474.
 - 4) The practice committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature Oocyte Cryopreservation: a guideline. Ferti & Steri 2013; 99: 37-43.
 - 5) Cakman H, Audra Katz RN, Cedars MI et al. Effective method of emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fert and Steri 2013; 6: 1673-1680.
 - 6) Oktay K, Turan V, Bedoschi G et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer: J Clin Onco 2015; 22: 2424-2429.
 - 7) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 364: 1405-1410.
 - 8) von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. Reprod Biomed Online 2015; 31: 605-612.
 - 9) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. Fertil Steril 2014; 101: 1237-1243.
 - 10) Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A et al. Fertility preservation for age-related fertility decline. Lancet 2015; 385: 506-507.
 - 11) Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation: Lancet Oncol 2014; 15: 1129-1136.
 - 12) Coccia PF, Pappo AS, Altman J et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. featured updates to the NCCN guidelines: JNCCN 2014; 12: 21-32.
 - 13) Moss JL, Choi AW, Keeter MKF et al. Male adolescent fertility preservation: Fert and Steril 2016; 105: 267-273.
 - 14) Long CJ, Ginsberg JP and Kolon TF. Fertility preservation in children and adolescents with cancer: Urolo 2016; 91: 190-196.

著者プロフィール



鈴木 直 Nao Suzuki

所属・職：聖マリアンナ医科大学産婦人科学・教授（講座代表）

略 歴：1990年3月 慶應義塾大学医学部 卒業

1990年4月 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室入局

1996年4月～1998年9月

米国バーナム研究所（旧ラ・ホヤ癌研究所）post doctoral fellow

1997年3月 慶應義塾大学大学院（医学研究科外科系専攻）博士課程修了

2000年7月 慶應義塾大学医学部産婦人科学助手

2005年8月 聖マリアンナ医科大学産婦人科学講師

2009年8月 聖マリアンナ医科大学産婦人科学准教授

2011年4月～現職

専門分野：産婦人科学，婦人科腫瘍学，緩和医療，がん・生殖医療