

2018年12月度キャンサーボード特別講演トピックス

特別講演

聖マリアンナ医科大学病院 高江 正道 先生

若年女性がん患者に対する妊孕性温存療法の取り組み

近年、がんの治療成績が向上し、cancer survivor の増加に伴い治療後の QOL やサバイバーシップに関する配慮も重要視されつつある。妊孕性（妊孕能）は治療後の QOL を構成する重要な要素とされており、妊孕性温存治療が注目されている。

今回は高江先生に本邦において急速に発展・普及しつつある妊孕性温存治療の現状と展望についてご講演いただいた。

1 AYA 世代における“がん”について

主に 15 歳から 39 歳が AYA(Adolescents and Young Adults with cancer)世代と言われている。アメリカでは年間 7 万人の患者が AYA 世代に発生している。癌腫の内訳で注目すべきは 0～14 歳（小児）、15～19 歳で最も多い白血病、第 3 位のリンパ腫、20～29 歳の代 2 位の甲状腺癌、5 位の子宮頸がん。30～39 歳の 1 位の乳がん、2 位の子宮頸がん、4 位の甲状腺がんである。

2 がん治療が妊孕性に与える影響

妊孕性は「妊娠するための能力」のことである。

キーポイントは女性であれば臓器としては子宮・卵巣、配偶子としては卵子、機能としては排卵である。男性ではそれぞれ精巣／精子／射精・勃起となる。女性の妊孕性に関しては卵巣予備能（卵巣内に残存している原始卵胞の数および質→残存原始卵胞数）を評価する。卵胞数は経年

的に減少してゆき、胎生 22 週時点で 6～700 万個あったものは閉経時には約 1000 個となる。

抗がん剤による性腺毒性のメカニズムは女性では①卵子へのダメージ、②顆粒膜細胞へのダメージ、③血管へのダメージ、④間質の線維化で理解される。男性では①精原細胞へのダメージ、②精子形成過程の細胞へのダメージで理解される。化学療法薬剤と早発卵巣不全のリスクは High Risk (>80%、シクロフォスファミドなど)、Medium Risk (30～80%、シスプラチンなど)、Low Risk (<30%、ビンクリスチンなど) に分類される。各癌腫治療のため、抗がん剤の併用や放射線治療を組み合わせることにより、永続的無月経発症の可能性が生じる。

3 妊孕性温存治療の種類と特徴（女性）

妊孕性温存治療は①受精卵凍結保存（確立されている。最も安定した治療法）、②未受精卵子凍結保存（確立されている、聖マリアンナ医科大学では実施可、東海大では実施不可）、③卵巣組織凍結保存（試験的治療法）がある。しかしこれらの治療法は全例に行うものではなく、予後が良好である、将来的な妊娠出産が患者の健康に害を及ぼさない、妊孕性の危機にある、妊孕性温存の実施自体にリスクが伴わない、など、十分な面談の上、実施の可否が決定される。

試験的に行われている卵巣保存に関しては妊娠率は約 30%とされており、年齢制限はないが卵巣転移高リスクの疾患では危険とされている。

受精卵凍結・未受精卵子凍結は経膈超音波を用い、針を穿刺し卵胞液

を吸引し、採卵する。卵胞液の中に 0.1 mmの卵子が入っていることを確認する。

受精卵凍結・未受精卵子凍結には調節卵巣刺激（アンタゴニスト法；GnRH アゴニストを使用しない卵巣刺激法）が以前は主流であったが、最近では月経周期にとらわれないランダムスタート法でも同等の成績があげられている。

卵巣組織凍結は単孔式腹腔鏡下手術によって卵巣を摘出するが、白血病・神経芽細胞腫・バーキットリンパ腫・卵巣がんなどは悪性腫瘍が卵巣に転移するリスクが高いとされている。

男性に関しては精子の凍結保存が一般的であり、精巣摘出→精巣凍結は極めて試験的な方法とされている。

4 本邦および諸外国における妊孕性温存治療の現状

平成 28 年度「厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業」若年がん患者に対するがん・生殖医療の有効性に関する調査研究、本邦における医学的適応による未受精卵子及び卵巣組織の採取・凍結・保存に関する実態調査を通じ、妊孕性温存治療のアウトカムや診療実態を明らかにし、本医療のさらなる均てん化や発展の基盤となる情報を確立することに努めている。

卵子凍結に関しては平成 18 年から 28 年までの間に回答があったものは合計 1061 周期であったが出産は 2 例のみであった。

ヨーロッパではすでに合計 4500 例の卵巣組織凍結が行われており、すでに 130 人以上の出生例が報告されている。本邦では平成 18 年から 28 年の間に卵巣組織凍結が行われたのは 201 例であり、卵巣組織移植は 3 例であったが生産は確認されていなかった。今後卵巣組織移植の件数が増加することが予測される。

5 今後の展望について

2012 年に日本がん・生殖医療学会が設立し、2017 年に日本がん治療学会より、本邦初の妊孕性温存に関するガイドラインが出版された。また、第 3 期がん対策推進基本計画が平成 30 年 3 月に閣議決定されており、国は関係学会と協力し、治療に伴う生殖機能等への影響など、世代に応じた問題について、医療従事者が患者に対して治療前に正確な情報提供を行い、必要に応じて適切な生殖医療を専門とする施設に紹介できるための体制を構築することとされた。

世界的には 2006 年以降、世界中で妊孕性温存を推進する学会が多く設立されてきている。

また、がん・生殖医療を担う人材の育成も重要視されてきており、日本生殖心理学会ががん・生殖医療心理士を要請し、現在 31 名の認定者を輩出している。

基礎医学においても人工卵巣の開発や原始卵胞完全対外培養法の開発などが行われており、成功の報告も散見される。

まとめ

本邦において既に 1000 例以上の卵子凍結、200 例以上の卵巣組織凍結が行われており、今後一層の普及が見込まれる。妊孕性温存を行う際、急な入院や入院中止など、予定外のことが起こりうる。小児患者では全身性疾患が多く、妊孕性温存のリスクが高く、多診療科・職種間の協力が必要である。

今後さらに有効・安全な妊孕性温存治療法への開発と社会への啓発が望まれる。

論文紹介

産婦人科学 町田 弘子 先生

英国で 1991-2010 年間に生殖補助医療を受けた女性 220 万人の卵巣癌・乳癌・子宮体癌のリスクについて

Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation.

BMJ (Clinical research ed.). 2018 Jul 11;362:k2644.

生殖補助医療を受けた女性の生殖器系がんのリスクは知られていない。若年時に、もしくは複数回の抗がん剤治療を受けた女性は、乳がんリスク上昇の可能性を示唆する研究が散見される。また、初期の研究では卵巣がんのリスク増加が示唆されているが、近年の研究では、境界悪性卵巣腫瘍の増加に関して、以前言われていたほどリスクは高くないのではないか、という意見もある。

今回の研究では生殖補助医療（生殖を目的とし、体外での卵母細胞および精子、胚の双方の操作を含む治療および手技と定義）を受けた女性における卵巣、乳房、子宮体部のがんのリスクを評価する大規模な地域住民ベースのコホート研究が行われた。英国のヒト受精・胚研究認可局（HFEA）によって記録された、イングランド、スコットランド、ウェールズで 1991～2010 年の期間に生殖補助医療を受けた全女性を解析の対象とした。コホートの個々の女性の不妊に関する HFEA 記録を、全国的ながん登録のデータと関連付けた。

コホートの個々の女性で観察された卵巣、乳房、子宮体部のがんの初回診断を、年齢別、不妊原因の性別、治療時期別の期待値と比較した。全国的な罹患率の実測値と期待値を用いて、標準化罹患比（SIR）を算出した。

25 万 5,786 例の女性が、225 万 7,789 人年のフォローアップを受けた。平均フォローアップ期間は 8.8 年で、41%が 10 年以上のフォローアップを受けた。初回治療時の平均年齢は 34.5 歳、不妊の原因が、1 つ以上の女性側の因子である女性は 44%、平均不妊期間は 4.9 年だった。

子宮体がんの実測値は 164 件、期待値は 146.9 件で、SIR は 1.12 (95% 信頼区間[CI] : 0.95～1.30) であり、リスクの増加は有意ではなかった。

乳がんでは、全体（実測値 2,578 件 vs.期待値 2,641.2 件、SIR : 0.98、95%CI : 0.94～1.01）および浸潤性乳がん（2,272 vs.2,371.4 件、0.96、0.92～1.00）のリスクには有意差を認めなかったが、非浸潤性乳がん (291 vs.253.5 件、1.15、1.02～1.29、絶対過剰リスク[AER] : 1.7 件/10 万人年、95%CI : 0.2～3.2) のリスクは生殖補助医療を受けた女性で有意に高く、治療サイクル数が増加するに従ってリスクが上昇した。

卵巣がんは、全体（405 vs.291.82 件、SIR : 1.39、95%CI : 1.26～1.53、AER : 5.0 件/10 万人年、95%CI : 3.3～6.9）、浸潤性卵巣腫瘍 (264 vs.188.1 件、1.40、1.24～1.58、3.4 件/10 万人年、2.0～4.9)、境界悪性卵巣腫瘍 (141 vs.103.7 件、1.36、1.15～1.60、1.7 件/10 万人年、0.7～2.8) のいずれのリスクも、生殖補助医療を受けた女性で有意に高かった。卵巣腫瘍のリスク増加は、子宮内膜症、低経産回数、あるいはこれら双方の女性に限られていた。また、不妊の原因が、男性側の因子のみの場合や不明の場合には、生殖補助医療を受けた女性の卵巣腫瘍のリスク増加はみられなかった。

今回の研究では、卵巣腫瘍のリスクは生殖補助医療そのものというよりも、患者の背景因子に起因する可能性が考えられたが、調査のバイアスや治療の影響の可能性もあると思われ、モニタリングの継続が必須であると著者らは締めくくっている。