造血細胞移植を受療する患者の妊孕性温存と滋賀県の取り組み

木村文則

滋賀医科大学産科学婦人科学講座

小児を含む若年がんに対する治療の発達によりがんを克服したがん経験者（cancer survivor）が増加している。その一方でその治療によりヒトとして本来兼ね備わっている機能の低下，殊に妊孕性の低下が大きな問題となってきた。日本癌治療学会が2017年に作成した小児，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において，がん治療が最優先であるとともに，挙児希望がある場合には可能な限り生殖医療を専門とする医師を紹介することが勧められている。造血細胞移植の骨髄破壊の前処置は，高率に卵巣機能不全を惹起する。施行者は，その妊孕性への影響や妊孕性温存方法について理解するとともに，地域ネットワークのシステムを理解し，うまく活用することにより造血細胞移植後の患者の生活の質の向上に努めるべきである。（日本造血細胞移植学会誌 9(1): 6-12, 2020.）

緒言

小児を含む若年がん患者の治療の発達によりがんを克服したがん経験者（cancer survivor）が増加している。一方で，がんの治療により治療期間に本来得られていたものを享受できないことやヒトとして本来兼ね備わっている機能の消失することが問題になってきている。前者は，治療による労働（就労・就職）の機会の喪失や学生においては教育を受けられない期間が存在することなどである。さらに後者としてがん治療によっては妊孕性（にんようせい；妊娠できる能力のこと）に影響を及ぼすことが知られており，がん経験者が高率に不妊となることや性ホルモンの分泌低下をきたすことが明らかとなっている。これらのことからがん経験者は，自己に対する不安を抱えることや自信を喪失することが多いと考えられる。平成27～29年厚生労働科学研究「総合的な思春期・若年成人（AYA）世代のがん対策のあり方に関する研究」において生産世代にある若年がん経験者の多くが，自分の将来，仕事，経済的な状況，不妊治療や生殖機能に不安をいだいていることが明らかとなっている。Cardonick ら¹⁾は，がん経験者の希望と不安について下記のように論じている。がん経験者が最も幸福感を得ることのひとつに親になることがある。親になるということは，肉体的，社会的な正常性，幸福，人生の達成な

どを体験することとなり，がん経験者ががんを克服したひとつの形と言えるためである。一方でがん経験者は，がんおよびその治療による子どもの先天異常，悪性腫瘍の罹患，または成長・発達障害などの子孫に悪影響を及ぼすこと，また，自身のがんの再発，不妊症，流産のリスクなどを懸念している。このような中，生殖細胞の保護や保存に対する取り組みが先進国を中心になされるようになってきた。本総説においては，がん治療の妊孕性への影響，がん患者の妊孕性温存方法，その問題点，ネットワークの意義と滋賀がん・生殖医療ネットワークについて論じる。

がん治療の妊孕性への影響

がんに対する治療には，手術療法，化学療法，放射線治療，ホルモン療法などがあるが，配偶子の形成には性差があり，それらの形成臓器およびその体内における部位，形成過程，貯蔵の状態が異なるため，性別ごと，また，がん治療別の影響につき知る必要がある。

女性の生殖細胞への影響について紹介する。

抗がん薬には，卵巣機能に大きく影響するものと影響しないものがある。また，影響する場合にも卵巣内の卵子のストックに直接影響を与えるものや顆粒膜細胞などの卵子の支持細胞に影響を与えるものがある。エストロゲン産生

Submitted September 6, 2019; Accepted September 11, 2019; Published online, January 15, 2020. (Handling Editor: Tetsuya Nishida, Nagoya University Hospital)

Key words: Cancer survivor, Fertility preservation, Hematopoietic cell transplantation Network, Oncofertility

Correspondence: Fuminori Kimura, Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science, Seta Tuginowa-cho, Otsu, Shiga, 520-2192, Japan. E-mail: kimurafu@belle.shiga-med.ac.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-19-011 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Table 1. Risk classification of anticancer drugs for gonadal failure

High risk	Middle risk	Low risk
Cyclophosphamide	Cisplatin	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatin	Methotrexate
Chlormethine	Doxorubicin	Dactinomycin
Busulfan		Bleomycin
Procarbazine		Mercaptopurine
Chlorambucil		Vinblastine
Melphalan		

(Wallace WH, et al. Lancet Oncol. 2005)

を担う顆粒膜細胞は、細胞分裂が活発であるため多くの抗がん薬により死滅する²。よって、抗がん薬治療中は女性ホルモンの産生が一時的に減少することにより無月経となる。これが主な原因となり無月経となったものは、抗がん薬終了後に排卵・月経が回復することが多い。一方、治療期間中にストックされている卵子数を減少させる抗がん薬も存在する。抗がん薬別の長期の卵巢機能に与える影響に関しリスク分類が紹介されている。シクロホスファミドやブスルファンなどのアルキル化剤は、使用後卵巢機能不全の高リスク群に含まれる薬物で卵子数を減少させる代表的なものである (Table 1)³。これらの抗がん薬は、総使用量が増加するほど卵巢内にストックされている卵子数は減少する。すなわちこれらの治療薬の量が多ければ、治療後早期に永続的な卵巢機能不全 (卵子消失、ホルモン産生能低下) が生じる。また、これらの薬物による影響は、治療を受けた年齢が高いほど早発卵巢不全となる割合が高くなることも知られている。

放射線治療は、卵巢内にストックされている卵子を減少させることが知られている。被爆総量が増えるほど卵子数の減少は大きくなる。2 Gy で卵巢内の卵子数が半減するとの報告もある⁴。また、出生時で 20.4 Gy, 30 歳時で 14.3 Gy 以上の照射で卵巢内にストックされている卵子がすべて消失するとの報告がある⁵。抗がん薬と同様に年齢が高くなるほどその影響は受けやすいことが知られている^{5,6}。抗がん薬治療と放射線治療をコンビネーションする造血細胞移植のための骨髄破壊的前処置は、高率に早発卵巢不全が生じることが知られている。

男児、男性の妊孕性への影響は、成書を参考にしていたきたい。

妊孕性温存の方法

がん患者の妊孕性温存の breakthrough—ヒト卵巢組織凍結保存・自家移植とその始まり

2004 年に Donnez らは、卵巢組織凍結および自家移植に

よる世界で最初の生児獲得例を報告した⁷。彼らは、1997 年に 25 歳のホジキンリンパ腫の患者から、抗がん薬治療前に左卵巢の一部を採取し凍結保存を行った。完全寛解となったが、2 年間で 1 度の排卵が確認されたのみで血液検査上からも早発卵巢不全と診断された。そのため凍結しておいた卵巢組織を自家移植された。2 回目の移植後に LH と FSH の正常化が確認されその移植から半年後に自然妊娠が確認された。患者は、2003 年に異常のない健康な女児を出産した。

この成功は、卵巢組織凍結という新しい手法により、がん治療中あるいは治療前の患者の妊孕性の温存を行うことが可能であることを証明し、新たな医療の幕開けをもたらした。この手法は、世界中に広まり 2017 年 12 月までに 140 人以上の児がこの手法により誕生していることが報告されている。

卵子凍結は、成熟した卵子を凍結するのに対し、卵巢組織凍結保存は、原始卵胞や一次卵胞内にある未熟な卵子を卵巢組織ごと凍結保存しておく技術であるといえる。そのため採取のための方法が、卵子凍結と大きく異なる。具体的方法として腹腔鏡などをを用い卵巢を切除し、組織を細切し組織ごと凍結する必要がある。排卵を認めない思春期前の女児や卵胞発育のための時間を待機できない処置を急ぐ症例にも実施可能であるが、一方で卵巢内に存在する可能性のある微小遺残がん病変 (minimal residual disease, MRD) の問題⁸⁻¹⁰や自家移植後の卵巢機能がどの程度回復するかについてはまだ明らかとなっていない。白血病患者に対し卵巢組織凍結を行った場合には、高頻度に MRD が認められることが知られている。この観点からすると白血病患者については思春期前や抗がん薬治療開始後発育した胞状卵胞を認めなくなくなり卵子凍結が期待できない患者の妊孕性温存は事実上不可能であると考えられる。我々の施設では、急性骨髄性白血病 (M2) と診断されキメラ遺伝子スクリーニングで MLL-AF が高値を示し再発高リスク群で造血細胞移植の適応とされた女児に対し、寛解導入、強化療法後に MLL-AF がカットオフとなった後に卵巢組織凍結保存を行った経験がある。凍結卵巢の融解後の卵巢組織の体外培養による成熟卵獲得する技術の開発など未来の医学の発展に期待することと、理論上患者の末梢血液中には白血病細胞は消失していることから自家移植の可能性も十分期待できるためである。このように卵巢組織凍結も少しずつ適応が拡大されている。

卵子凍結

世界に目を向けると 1983 年に凍結融解受精卵 (胚) を用い、また、1986 年に凍結融解未受精卵を用いた妊娠・出産の成功例がヒトで報告され、以降、がん患者の抗がん剤治

Table 2. Methods of fertility preservation for female cancer patients

	Embryo cryopreservation	Oocyte cryopreservation	Ovarian tissue cryopreservation
Age	16~45	14~40	0~40
Marriage status	Married	Married or unmarried	Married or unmarried
Treatment duration	2~8 weeks	2~8 weeks	1~2 weeks
Cost	30~50 × 10 ⁴ yen	20~40 × 10 ⁴ yen	60~80 × 10 ⁴ yen
Effect	4 × 10 ⁴ in Japan a year	6,000 in the world	Over 100 in the world
Feature and problem	25~35% of live birth rate per fertilized egg. 50% of live birth rate of per patient.	1.0~6.5% of live birth rate per oocyte. 50% of live birth rate of per patient.	20~25% of live birth rate per transplantation. 36% of live birth rate of per patient. Possible recurrence after transplantation.

Guidelines for preserving fertility in children, adolescents and young cancer patients 2017, Child care support promotion research project of Ministry of Health, Labor and Welfare child and 2016.

療前の胚凍結、未受精卵凍結は急速に世界に広がった。日本国内においては2014年に12年間凍結しておいた未受精卵を用い妊娠し出産した白血病患者の症例が報告された。卵子凍結とは、胚凍結と未受精卵凍結の両方を指すが、胚凍結の方が、凍結融解後の卵の生存率が高く安定した手技と考えられている。一般に婚姻関係がない患者には、未受精卵凍結を選択する。これらの治療には30年以上の歴史があり、確立した治療法と言える。最近では、がん治療の開始が少しでも早く行えるよう月経周期に関係なく卵巣刺激を開始するランダムスタート法や乳がんなどのホルモン感受性がんに対してエストロゲンの上昇を抑制するアロマターゼ阻害薬の併用が行われるようになってきている。

Table 2に卵子凍結と卵巣組織凍結を比較し、それぞれのメリットとデメリットを示した。これらをよく理解し、患者の状況に合わせ対応を選択するべきである。

日本国内でのがん・生殖医療の発展

日本がん・生殖医療研究会（現 日本がん・生殖医療学会）が2012年12月に発足し、妊孕性温存治療に関する情報の発信を行っている。また、2017年には、日本癌治療学会が、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を発刊された。この中でがん治療が最優先であるとともにその治療開始前に患者の生殖可能年齢内に不妊となる可能性に関する情報を患者に伝えること、挙児希望がある場合に可能な限り生殖医療を専門とする医師を紹介すること、そしてがん治療医は、生殖医療を専門とする医師との密な医療連携のもと妊孕性温存療法の有無やその時期を考慮するよう勧めている。このように日本国内もがん・生殖医療の普及がなされるようになってきたが、がん診療従事者が円滑に患者をがん・生殖医療医のもとへ紹介するためには地域ごとの特性にあわせた医療間連携、情報提供システムを構築する必要があると考えられる。こ

のことから次に地域がん・生殖ネットワークについて述べる。

地域がん生殖ネットワークの確立の意義

がん患者の妊孕性温存技術が発展し啓発活動も進んでいるが、がん治療者の多くが、生殖医療（卵巣凍結、卵子凍結）の詳細につき十分情報提供できないという問題がある。そのためがん治療者は、患者に妊孕性温存に関する十分な情報提供を行おうと考えた場合にがん・生殖医療を専門とする施設へ紹介せざるを得なくなる。しかしここで新たな問題、すなわちがん治療者が、患者をがん・生殖医療を専門とする施設を紹介する際にどの施設に紹介したらよいかわからないという新たな問題が生じる。この問題を解決するために地域ごとのがん・生殖医療ネットワークが必要となるのである。これらのことから地域がん・生殖医療ネットワークには、1) がん治療者や患者が生殖医療医に迅速に相談できること、2) がん治療者や患者がおおまかに不妊に陥るリスクの評価を行うことが可能でそのうえで生殖医療者からさらなる詳細な情報提供を受けることができること、3) 必要に応じ、がん生殖医療を行えること、4) 生殖医療医からがん治療医へ情報をフィードバックできることなどの機能を有している必要がある。

地域がん生殖ネットワークの実際

平成27年7月7日に滋賀がん・生殖ネットワークを立ち上げた。我々のネットワークのシステムは、情報提供型と評される。これは、がん・生殖医療施設であり組織の中核となる滋賀医科大学附属病院が、がん・生殖医療に関する情報を滋賀県内のがん治療者、患者に効率的に拡散できるよう考案したシステムであるためである。がん・生殖医療に関連する医療施設群を呼びかけ施設・がん妊孕支援科・

Figure 1. Oncofertility network of Shiga, Information Flow

妊孕性温存施設・がん治療従事者の4群に分類し、これらの構成群がそれぞれの役割を担い、がん・生殖医療に関する情報を患者まで届けるシステムであると言える。

呼びかけ施設は、ネットワーク構築と運営を中心的に担う施設であり、滋賀がん・生殖医療ネットワークでは、滋賀医科大学附属病院が呼びかけ施設となる。ネットワーク構築に際しがん妊孕支援施設、妊孕性温存施設の登録を行い、これらの登録施設の一覧表を作成した。さらにがん・生殖医療に関する説明用DVD、患者用リーフレット、登録施設一覧表などの資料を作成し、インターネット上で配信している (<http://www.sumsog.jp/of-net-shiga/how-to>)。患者、がん診療従事者、妊孕性温存施設の生殖医療者は、これらの資料を自由にダウンロードして使用できるようにしている (Figure 1)。

がん妊孕支援科は登録制となっており、呼びかけ施設からの要請や自主的な参加意思により、ネットワークに登録される。滋賀がん・生殖医療ネットワークでは、個人を構成員としておらず、施設の診療科を構成員として登録している。がん妊孕支援科は、がん治療施設の産婦人科や泌尿器科が多いが、その他の診療科であることもある。このがん妊孕支援科は、自施設内の医局会や研究会でDVD上映や資料配布を行い、ネットワークに関する情報を院内で提供する役目を担うこととした。また、実際にがん生殖医療の必要な患者が現れ、原疾患治療の診療科から要請があった場合には、患者評価および患者への情報提供を行うこととした。

妊孕性温存施設も登録制とし、呼びかけ施設からの要請、または自主的な参加意思によりネットワークに登録される。登録されると施設名とともにその施設で可能な診療内容がホームページ上で公開される。妊孕性温存施設では、妊孕性温存の具体的方法やそのリスクなどの情報提供を行い、適応の有無につき評価し、必要に応じ妊孕性温存治療を行うこととなる。

患者とがん診療従事者は、事前登録は不要であり、この

システムを自由に利用することができる。2015年7月に18施設30診療科をがん妊孕支援科として、7施設を妊孕性温存施設として登録し、ネットワークの運用を開始した。

すなわち、滋賀がん・生殖医療ネットワークとは、拠点施設である呼びかけ施設で作成されたがん・生殖医療情報提供のためのコンテンツと滋賀県内の妊孕性温存施設情報を Figure 1 のように1) インターネット通じて、2) がん妊孕支援科を通じて、3) がん妊孕性支援科から教育を受けたがん治療従事者を通じて、がん・生殖医療についての必要な情報を患者に届けるというシステムである。このようにがん治療者や患者への説明のためのコンテンツを一旦作成するとがん治療施設の診療科と生殖医療施設を登録するのみでネットワークが構築されるため本ネットワークの構築は非常に容易であると言える。このようなシステムであることからがん治療施設と生殖医療施設が混在する大都市圏でも本システムは使用できるものと考えている。

拠点病院としての充実

滋賀がん・生殖医療ネットワークは拠点病院型ネットワークとも称される。それは、拠点病院である滋賀医科大学が、ネットワークで使用する資料を作成し、ネットワーク内のがん治療者や患者の啓発の中心となっているのだけではなく、ネットワーク内の大部分の患者に生殖医療の説明およびその実施を行っているためである。がん・生殖医療実施の拠点病院として我々が行った施設内のシステム構築について述べる。Figure 2 にがん患者に生殖医療を実施する際の律速となる3つの段階を示した。一つ目は、がん治療者が、生殖医療施設を検索しそちらに紹介するまでの時間である。第2点は、生殖医療施設の患者受け入れ体制である。特に大病院、大学病院では、紹介から受診まで時間を要することがある。受診まで待機した期間は、患者の生殖医療受療、さらにはがん治療開始の遅延の原因となる。第3点は、手術枠の確保である。これは卵巣組織凍結保存

Figure 2. The rate-limiting step when a cancer patient wishes to preserve fertility

を実施する場合のみであるが、手術までの待機期間分だけがん治療の開始も遅れることとなる。1点目の問題を解決するのが、まさしく地域がん・生殖医療ネットワークである。第2点の問題の解決方法として、我々の施設では2015年6月よりがん妊孕性外来を開設した。月曜日から金曜日の9時から12時までの間、地域連携を通して院外からの紹介患者を自由に紹介できるシステムである。当日、翌日も地域連携システムを用いすみやかに外来予約がとれる。がん・生殖医療を速やかに行うために担当は交代制としているが、患者情報を十分に集めた後は生殖医療チーム内で話し合っ（多くの場合は、当日に相談）診療の質を担保している。このように地域のがん・生殖医療ネットワークにおいて生殖医療の情報提供を行う施設は、速やかに受け入れられる体制を整える必要があると考える。第3点目の問題の解決策として、滋賀医科大学附属病院では麻酔科、手術部と協力を得て、早期に手術枠を設定できるシステムを導入している。患者が外来受診中に担当医が手術部と電話で協議し手術日を設定している。急ぐ場合は、3日以内に手術枠を設定できている。患者の目前で手術室と連絡し、その結果を直に患者、その家族に伝えることができるので患者が精神的に安定しているように思われる。例えば、火曜日に初診した場合、その2日後の木曜日に手術枠が押さえられたとすると、患者には、「明日、水曜日入院し、木曜日手術、多くの場合は、土曜日も、日曜日に退院して、翌週の月曜日からがん治療に戻ることができます。」とお話しできる。そのうえで患者は妊孕性温存を実施するかどうか考えられる。

このように生殖医療実施施設は、生殖医療実施までの無駄な時間を可能な限り短くできるシステムを整える必要があると考える。これらのことは患者に生殖医療受療の機会を増やすとともに早期のがん治療の開始につながると考える。

運営上明らかとなった課題と滋賀県との連携

上記のようにシステム運用を開始したが、がん妊孕支援科が、自施設内でDVD講演会や情報提供を行うことは困難であることが明らかとなった。実際これらが行えたのは数施設にとどまった。このようなことから滋賀県と協議し、平成28年度「がん患者の未来の家族計画応援事業」として、がん患者の妊孕性温存のための普及啓発事業として協力依頼いただけることとなった。滋賀県内でがん治療を中心的に担っている13施設において平成28年度にがん・生殖医療についての講演会を行うこととなった。この結果、平成28年4月から12月にかけて、滋賀がん・生殖医療ネットワークから講師を派遣し、13施設14回にわたり各施設で講演会を開き、合計884名の参加者が集まった。

また、滋賀県とともに日本国内初となるがん患者妊孕性温存処置助成事業のシステムを作成した。これは、がん治療により子どもができなくなるおそれがあり、助成対象の処置となる時点で滋賀県内在住の43歳未満の患者を対象とし、精子、卵子、卵巣組織の採取、凍結を行った場合、生涯に一度、女性には10万円、男性には2万円を上限として助成するものである。この助成にあたっては、社会的適応で妊孕性温存を除外することを目的として、また、妊孕性温存治療に対しがん治療者の許諾を担保する意味でがん治療者からも証明書を必要とすることとした (<https://www.pref.shiga.lg.jp/ganjoho/live/107228.html>)。

最後に

日本癌治療学会が2017年に作成した小児、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において、がん治療が最優先であるとともに挙児希望がある場合に可能な限り生殖医療を専門とする医師を紹介することを勧めている。本学会の名称にもなっている造血細胞移植の

骨髄破壊的前処置は、高率に卵巣機能不全を惹起する。施行者は妊孕性への影響や妊孕性温存方法について理解するとともに、地域ネットワークのシステムを理解しうまく活用することにより造血細胞移植後の患者の生活の質の向上に努めるべきであると考ええる。

本発表（総説）が日本造血細胞移植学会会員のがん・生殖医療の理解、地域のがん・生殖医療ネットワークの設立に少しでもお役に立てればありがたい限りです。

謝辞

今回、第41回日本造血細胞移植学会総会発表する機会ならびに総説を発表する機会を与えて下さいました第41回日本造血細胞移植学会総会会長 井上雅美先生、日本造血細胞移植学会のみなさま、座長の労をおとり頂きました井上雅美先生、石田也寸志先生に深謝いたします。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文献

1. Elyce H Cardonick EH. Overview of infertility and pregnancy outcome in cancer survivors. UpToDate Topic 4801 Version 36.0.
2. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012; **144**: 153–163.
3. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005; **6**: 209–218.
4. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003; **18**: 117–121.
5. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; **73**: 1304–1312.
6. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; **32**: 390–396.
7. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue *Lancet*. 2004; **364**: 1405–1410.
8. Ajala T1, Rafi J, Larsen-Disney P, Howell R. Fertility preservation for cancer patients: a review. *Obstet Gynecol Int*. 2010; **2010**: 160386.
9. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril*. 2013; **99**: 1514–1522.
10. Hoekman EJ, Smit VT, Fleming TP, et al. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. *Fertil Steril*. 2015; **103**: 469–477.

Fertility preservation in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and activities in Shiga Prefecture

Fuminori Kimura

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science

Abstract

An increasing number of cancer survivors has overcome cancer with the development of treatments for cancers of children, adolescents, and young adults. On the other hand, the impairment of function caused by cancer treatment has become a problem. In the clinical guidelines for fertility preservation in children, adolescents, and young adult cancer patients published by the Japan Society of Clinical Oncology in 2017, it is noted that cancer treatment is the top priority, but the patient should, as much as possible, be referred to see a doctor who specializes in reproductive medicine when the patient desires to have a child in the future. Myeloablative pretreatment for hematopoietic cell transplantation causes ovarian failure at a high rate. Doctors should understand their impact on fertility and how to preserve fertility and should strive to improve the quality of life of patients after hematopoietic cell transplantation by understanding and using the local oncofertility network. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 9 (1): 6–12, 2020.)