

### がん生殖外来での説明

1、治療に伴う卵巣機能低下(=妊孕性低下)のリスクについて

### 化学療法および放射線療法の性腺毒性による分類 (女性) ASCO2013 (一部抜粋)

リスク	治療プロトコール	患者および投与量などの因子	使用対象疾患
高リスク(>70%)	テモゾロミドorBCNUを含むレジメン+全脳照射		脳腫瘍
	全腹部あるいは骨盤放射線照射	>6Gy (成人女性) >10Gy (初経発来前) >15Gy (初経発来後)	ウイルス腫瘍、神経芽細胞腫、肉腫、ホジキンリンパ腫、卵巣に対して
中間リスク(30-70%)	シクロホスファミド総量	5g/m2 (30-40歳)	乳がんなど
	乳がんに対するAC療法	×4コース+パクリタキセル/ドセタキセル (<40歳)	乳がん
	ペバシズマブ		大腸がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん、乳がん

がん生殖外来での説明

1、治療に伴う卵巣機能低下(=妊孕性低下)のリスク

本症例では閉経リスクが30-70%あり卵巣予備能低下はそれなりに高いと予想される。

加えて、年齢から5年間のホルモン治療後の妊孕性は個人差もあるが大きく低下している可能性が高い。

治療によりエストロゲン欠乏が起こると閉経前後に起こる症状(月経異常、更年期症状、萎縮性膣炎、性交痛、骨粗鬆症、動脈硬化など)が出現するため、早発卵巣不全になっている場合は対症療法やホルモン補充(本症例は適応外)を行うことで経過をみる→内科や婦人科医が適切な管理をしていくことで改善が望める

がん生殖外来での説明

2、妊孕性温存に伴う治療遅延のリスク、将来の妊娠の適否について

乳癌Ⅲa期の診断で遠隔転移はなくこれから根治治療を行う状況  
 大事なことはがんの治療が最優先でありその中でできることを相談したい

治療を完了した場合、その後に妊娠することは乳癌再発のリスクとはならない

がん生殖外来での説明

3、ARTを用いた温存(配偶子保存、胚凍結保存、卵巣組織凍結保存)の実際の方法や経費について

受精卵凍結、卵子凍結、卵巣組織凍結の選択肢があるが、受精卵凍結には既婚であることが条件。受精卵や卵子凍結は排卵誘発を行い採卵し凍結する。自費で30-40万、凍結は初年度5万、以後年間1万円前後かかる。

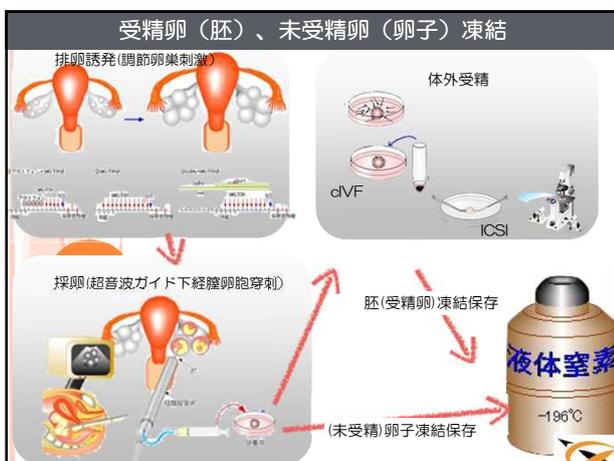
卵巣組織凍結は腹腔鏡で片側卵巣を摘出し、がん治療後に体内に再移植して不妊治療を行う。卵巣採取から凍結、融解から自家移植でそれぞれ50万前後でその後の不妊治療費もかかる。凍結は初年度5万、以後年間1万円前後かかる。

がん生殖外来での説明

4、予防方法のリスクとその期待値

受精卵凍結や卵子凍結は妊娠率は20%前後、5-10%前後、妊娠に結び付けるには多くの凍結が必要だが、がん患者に対する排卵誘発による一過性のエストロゲン上昇の安全性のエビデンスがないこと、排卵誘発や卵巣過剰刺激症候群によるがん治療の遅れなどの可能性、採卵数の確実性はないこと

卵巣組織凍結は高額であり技術レベルがまだ未知であり世界でも出産例が30-例前後(説明当時)





	胚凍結(受精卵凍結)	未受精卵凍結	卵巣組織凍結
対象年齢	16-45歳	16-40歳	0-40歳
婚姻	既婚	未婚	未婚、既婚
治療期間	2-8週間	2-8週間	1-2週間
凍結方法	ガラス化法	ガラス化法	緩慢凍結法 ガラス化法
融解後生存率	95-99%	90%以上	90%以上?
出産例	多数	6000以上	60例以上
特徴・問題点	胚あたり妊娠率 30-35%	卵子あたり妊娠率 4.5-12%	多量の卵母細胞を保存できる 微小残存病変の可能性 卵胞の生着効率が悪い
Medical Status(ASCO)	Standard	Standard	Experimental
治療前の経費	排卵誘発も含め 20~40万円程度	排卵誘発も含め 20~40万円程度	手術費50~60万円程度

### 女性がん患者の妊孕性温存法の主な対象疾患

	胚凍結(受精卵凍結)	未受精卵凍結	卵巣組織凍結
対象となる主な疾患	白血病、乳がん、リンパ腫、婦人科がん、悪性黒色腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍、肉腫など	白血病、乳がん、リンパ腫、婦人科がん、悪性黒色腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍、肉腫など	乳がん、リンパ腫など(自己移植を考慮する場合)
方法	排卵誘発→採卵成熟卵を体外受精し凍結 がん治療終了後胚移植	排卵誘発→採卵成熟卵を凍結 がん治療終了後体外受精・胚移植	腹腔鏡下卵巣摘出皮質を細切し凍結 がん治療終了後腹腔鏡下に対側卵巣もしくは卵管などに移植

- ### 卵巣組織凍結の特徴と現状
- 低侵襲な腹腔鏡下手術を用いて比較的早期に組織が採取できるとともに、思春期以前の女兒においても施行可能
  - 卵巣組織の患者への自己移植では移植する組織に腫瘍細胞が含まれている可能性も指摘されている
  - エビデンスはいまだ十分とは言えないが、これまでに再移入による再発を認めた症例は報告されておらず悪性腫瘍の種類や進行期を考慮すれば安全に施行できる可能性が高い
  - 最近のレビューではホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、乳がんなどがヒト卵巣組織凍結保存の適応疾患になるとされている
  - 2015年末までに60例の凍結卵巣組織の自家移植による生児獲得例が報告されている一方で、高額な医療費、エビデンスの不足などから現時点ではあくまでも「臨床研究段階」の技術と考えられている

がん生殖外来での説明

5、その他の予防方法

- ・がん治療自体の選択肢(手術法や薬剤の選択など)

婦人科がんでの妊孕性温存手術、骨盤放射線照射に対する卵巣移動術、卵巣毒性を考慮したレジメンの変更などが検討されることがある。

- ・薬剤による性腺毒性の回避(GnRHα)

GnRHαゴニストによる卵巣休眠療法もあるが、今回のケースでは乳癌治療としてGnRHαゴニストを使用する予定。

### GnRHαによる卵巣休眠療法(卵巣保護)

**GnRH agonist**  
視床下部GnRH(LHRH)アゴニストでGnRHRのDown Regulationにより下垂体Gns(LHやFSH)分泌抑制し卵巣を休止状態にする。  
排卵、エストロゲン分泌が強力に抑制される。  
(一過性にはagonist作用によるflare up現象で活性化されるが)  
適応症：子宮筋腫、子宮内膜症、閉経前乳癌、前立腺癌、中枢性思春期早発症等

→この卵巣機能の抑制によって化学療法からの卵巣保護を期待  
**機序?**

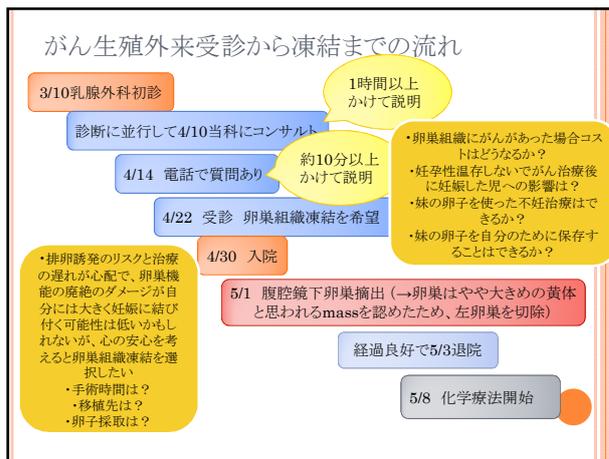
- ・卵巣血流の減少による毒性軽減
- ・Gn分泌抑制→卵胞細胞増殖抑制(抗がん剤感受性低下)
- ・卵巣間質細胞に対する直接保護効果

→FSH非依存性である原始卵胞や一次卵胞に対する卵巣保護の機序に関しては明らかにはされていない。

### 化学療法におけるGnRHα併用の前方視臨床研究

試験or報告者	結論	年齢 疾患	症例数	研究デザイン	観察項目 月経再開・M 妊娠・妊 卵巣予備能：OR	化学療法終了後 の観察期間
Blumenfeld <sup>5</sup>	尚	14~30 リンパ腫	111	非ラ	M	12ヶ月
Beck-Fruchter <sup>5</sup>	尚	乳癌、血液	579	メタ	M	
Badalwy <sup>5</sup>	尚	18~40 乳癌	80	ラ	M, Gns阻	8ヶ月
OPTION	否	乳癌		ラ	M	
PROMISE	尚	18~45 乳癌	281	ラ	M, Gns阻	1年
ZORO	否		60	ラ	M	6ヶ月
Munster <sup>5</sup>	否	≤45 リンパ腫	49	ラ	MFSH阻、インヒビ ン阻	2年
Demeestere <sup>5</sup>	否	18~45 リンパ腫	129	ラ	M, FSH阻	1年
PROMIS-GIM updated JAMA 314, 24 2015	尚/否	18~45 リンパ腫	281	ラ	M, 卵巣機能、 Ins阻、DFS	5年
Demeestere <sup>5</sup> JCO2012, 2015	否	18~45 リンパ腫	129	ラ	POF, OR, 妊	5年

妊娠率には影響与えなさそう  
卵巣予備能はある程度保護するのかも??



### 腹腔鏡下卵巣組織摘出術

- 臍下14mm切開後 5mmトロッカーを挿入
- 腹腔内に癒着なく、腹水なし
- 透過試験後、左右8mm切開、5mmトロッカー挿入後、臍下11mmに差し替え施行

- 左卵管傍卵巣嚢腫あり、右出血黄体あり → 右卵巣摘出 (出血の部分のみバイポーラーを使用し曲剪刀鉗子で熱に注意しながら切除)
- 手術時間23分 出血ごく少量

(左)

(右)

(終了時)

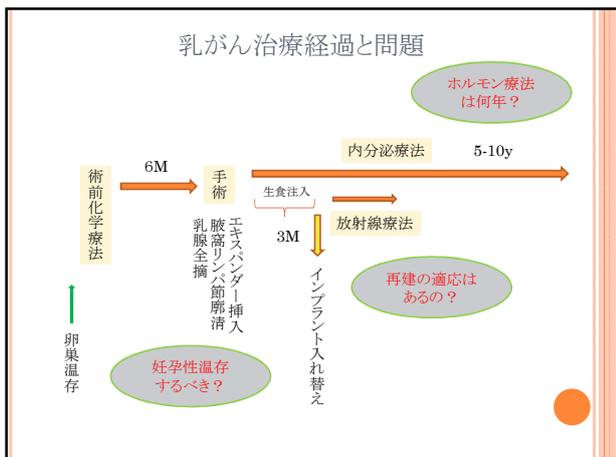
### 卵巣組織ガラス化保存

- 髓質の除去を行い卵巣皮質の切片化を行いガラス化保存(1mm×1mm×1mmを8枚凍結)

ガラス化状態の透明な組織片

1cm以下

1cm



### 本症例におけるポイント

1. 温存の適応(可否)、方法について
2. 妊孕性温存を行うにあたり原疾患の治療遅延の危惧

### 本症例におけるポイント

1. 温存の適応(可否)、方法について

・今回のケースでは年齢(治療終了時43歳)、未婚であること、性腺毒性のリスクが中リスクであることを考慮して検討する必要があった。

一般的に38歳くらいから妊孕能は急激に低下していく。本症例においても治療開始時の妊孕能を評価することが望ましいが、時間的な制限があるため一般的な37歳の妊孕能であると仮定し、性腺毒性がなくても治療終了時には大幅な妊孕性の低下が予想されることから温存の適応になると考えられた。

最近では可能な限りAMH、AFC測定を提案している。

### 本症例におけるポイント

1. 温存の適応(可否)、方法について

- ・方法については未婚であることから胚凍結は選択できず、未受精卵か、卵巢組織凍結が検討された。
- ・未受精卵は排卵誘発を行う必要があるため、高エストロゲン状況下に一定期間さらされること、2-3週間の期間が必要であることを考慮し、本人と相談の上卵巢組織凍結の選択に至った。

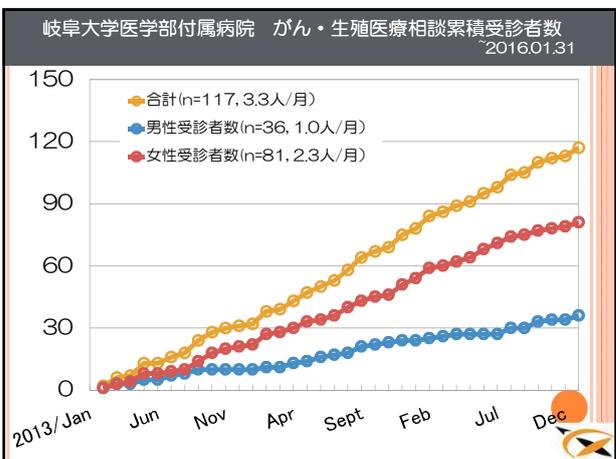
### 本症例におけるポイント

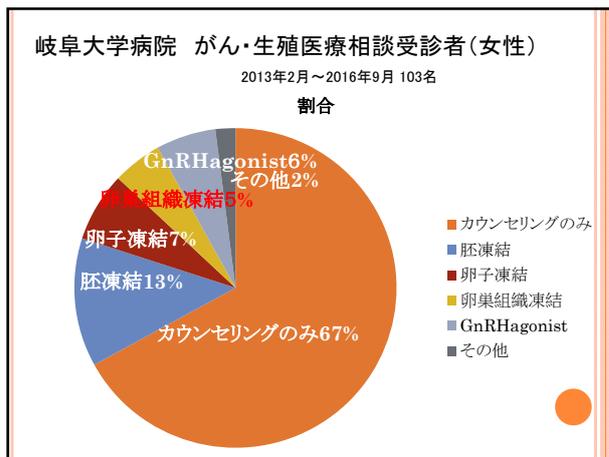
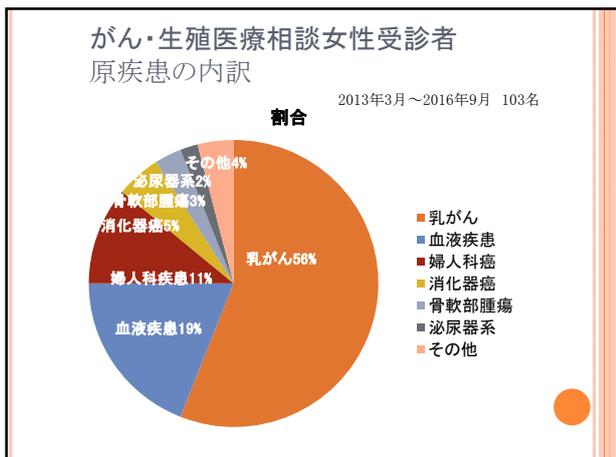
1. 妊孕性温存を行うにあたり原疾患の治療遅延の危惧

今回のケースでは初診から21日、決定からわずか7日間で手術をおこなうことができました。

事前に手術室、麻酔科とあらかじめ協議しておいたことで今回のケースでもスムーズに手術をプラン、実行することができた。

初診からは21日かかっているが、現在は不妊コーディネータ認定ナースも同席の情報提供とその後のケア体制も整いつつあり今回のケースの時より体制が整ってきており、初診から決定までもさらに短くできると期待される。





### 卵巣組織凍結患者

No	原疾患	初診時年齢	結婚	妊娠歴	予定追加治療
1	ホジキンリンパ腫	24	未婚	0	化学療法 (ABVD)
2	乳がん術前	36	未婚	0	手術+化学療法 (ドセタキセル、EC) + ホルモン治療 + 放射線
3	小脳腫瘍術後	18	未婚	0	放射線治療 (全脳・全脊髄) + 化学療法 (VCR, CDDP, CPA)
4	乳がん術前	23	未婚	0	手術+化学療法 (AC, パクリタキセル, HBR)
5	乳がん術前	33	未婚	0	手術+化学療法 (AC, TC) + ホルモン治療
		平均26.8 SD7.5			

No	同伴者	入院日数	初診から凍結まで (日)	原疾患の手術から凍結まで (日)	治療の遅れ (日)	凍結から治療開始までの期間
1	実母	3	5		0	4
2	実母 + 義理弟	3	21	9	0	7
3	両親	3	4		0	
4	実母	3	15		0	25 (予定通り)
5	なし	4	39	31	0	

最後に

- 今回のケースのように、妊孕性温存の適応があり、患者が希望した場合、原疾患の治療が遅延することなく、妊孕性を温存することが可能である。
- 今後も関連する職種間の連携を深め、よりよいシステムをつくりあげていきたいと思う。