

クリニカルカンファレンス6 (ヘルスケア)

思春期疾患とその対策

3) 思春期小児女性がんの治療とその後—妊孕性温存の可能性は？

座長：鹿児島大学
堂地 勉

聖マリアンナ医科大学産婦人科学
教授
鈴木 直

東京女子医科大学東医療センター
高木耕一郎

1. はじめに～思春期小児がんが患者に対する妊孕性温存の可能性は？

近年のがんに対する診断および治療の進歩による治療成績向上の結果として、思春期小児がん領域においてもがんを克服したがん生存患者(cancer survivor)が増加している。しかし、その進歩に伴って思春期小児がん生存患者(childhood cancer survivor)においては、治療後長期間に及ぶ生活の質の低下が生じる可能性がある。放射線治療や化学療法による妊孕性喪失に対する妊孕性温存療法の重要性は古くから認識されてきたが、治療前から可能な限りの妊孕性喪失対策が思春期小児がん生存患者に対して十分講じられていたかどうか疑問が残る。多くの患者が将来の妊孕性維持あるいは喪失に関する情報提供を望んでいるにもかかわらず、本件に関する医師と患者やその家族の間のコミュニケーション不足が指摘されている。しかし、何よりも原疾患の治療が最優先されるべきであり、その治療を遅滞なく遂行することを大原則とし、がん・生殖医療は原疾患の治療を担当する医師によって妊孕性温存を考慮することが可能であると判断された場合においてのみ施行される治療となる。

新しい妊孕性温存療法として凍結卵巣組織を用いた自家移植による生児獲得が2004年にベルギーのDonnezらによって初めて報告されて以来¹⁾、現在まで本技術によって20名以上の生児が誕生している。特に欧州では、「卵巣組織凍結保存は、早期閉経発来や緊急体外受精を施行しなければならない卵巣毒性を有する治療を受けるすべての若年女性がん患者に選択肢として提供すべき医療行為である」と認識されている。妊孕性喪失のリスクが高い治療を受ける思春期小児がん患者においては、卵巣組織凍結が唯一の妊孕性温存療法となり得る可能性が高い。しかし、白血病などがん細胞が卵巣内に存在する可能性のある

Treatment of Adolescents with Cancer and Afterwards—The Possibility of Fertility Preservation

Nao SUZUKI

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

Key words : Childhood cancer survivor · Fertility preservation · Adolescent cancer · Ovarian tissue cryopreservation

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

泌・消化器機能, 視力, 聴力), ③二次がんの発生そして④二次性徴, 妊孕性への影響などがあげられる²⁾. Miyoshi によると, 小児がん生存患者において内分泌異常が晩期障害の中で最も多く(67% : 82/122)認められた異常であり, 特に性腺機能低下症がその中の49%を占めていたという³⁾. この対象集団は, 基礎疾患として血液疾患67名, 脳腫瘍26名, 固形腫瘍29名であり, 現在の年齢が平均17.3(4~36)歳で診断時の平均年齢は6.4(0~15)歳となっている. なお, 治療内容は化学療法116名(95%), 放射線療法72名(59%), 外科的治療57名(47%), そして造血幹細胞移植65名(53%)であり, 平均フォローアップ期間は8.8(2~30)年となっている.

3. 化学療法および放射線療法が卵巣機能に与える影響について~CCSSの結果

性腺組織は化学療法および放射線療法に対して非常に影響を受けやすく⁴⁾, その障害が永続的となりうる. 化学療法の結果生じた稀発月経, 無月経や無排卵症などの卵巣機能不全は化学療法誘発性無月経と称されており, 発症頻度は20~100%と報告されている⁵⁾. 化学療法誘発性無月経は, 治療開始から1年以内に発症した3か月以上の無月経と定義され, その発生頻度は①年齢, ②抗がん剤の種類, ③抗がん剤の投与量が関係すると考えられている⁶⁾. 抗がん剤の中でも, 特にシクロホスファミドに代表されるアルキル化剤が最も卵子および顆粒膜細胞に与えるダメージが大きい⁴⁾, 卵巣機能不全になるリスクが高く⁷⁾, 造血幹細胞移植および40歳以上の乳がん患者へのアルキル化剤の使用に関しては80%以上が卵巣機能不全になると考えられている⁸⁾. 年齢にもよるが, 化学療法施行後2年経過すると, ほとんどの患者に月経が再開する⁹⁾, さらに2年後には卵巣機能が低下するという報告もある¹⁰⁾. また, 放射線照射に関しては成人で4~6Gy, 小児では10~20Gyで卵巣機能が低下するとされ, 10歳で18.5Gy, 20歳で16.5Gy, 30歳で14.3Gy以上の照射で97.5%に不可逆性の卵巣機能不全が生じる¹¹⁾.

Green らは5,149名の女性思春期小児がん患者を対象とした Childhood Cancer Survivor Study(CCSS)にて, 診断時の年齢, 教育レベルや結婚の状態, 民族性そして喫煙歴などの項目で同胞と調整した結果, 思春期小児女性がん生存患者の生涯にわたる妊娠の可能性は有意に29%低くなるリスクを有する(RR 0.81, 95%CI : 0.73~0.90 ; p<0.001)と報告している¹²⁾. CCSSの年齢や疾患, 治療状況等の内訳は表2に示す. CCSSによると思春期小児女性がん生存患者の生涯にわたる妊娠の可能性は, ①視床下部/下垂体照射30Gy以上で有意に49%低下し(RR 0.61, 95%CI : 0.44~0.83 ; p<0.01), ②卵巣/子宮照射5~10Gy以上では有意に41%低下し(RR 0.56, 95%CI : 0.37~0.85 ; p<0.01), 10Gy以上では82%も有意に低下する(RR 0.18, 95%CI : 0.13~0.26 ; p<0.01), ③アルキル化剤ドーズスコアから, アルキル化剤は用量依存性に卵巣機能不全となる. 特に, ナイトロジェンマスタード類のシクロホスファミドとニトロソウレア類のCCNU(ロムスチン)が特に卵巣毒性の強いアルキル化剤であると考えられている¹²⁾. Green らは, さらにCCSSの視床下部・下垂体照射に関するデータを追跡し解析した結果, 当初は30Gy以上で思春期小児女性がん生存患者の生涯にわたる妊娠の可能性が有意に低下するとしていたが, 22Gy以上(22~27)で妊孕性消失のリスクが上昇すると新たに報告している¹³⁾. Bath らは, 月経第1日目から少なくとも2周期に渡って, 毎朝の尿中LH値を測定した結果, 全脳照射24Gy白血病患者(急性リンパ球性)では対象群と比べて有意に低値であったとしている¹⁴⁾. さらに, 白血病患者(急性リンパ球性)の黄体期は有意に短くほぼ11日以下であったという. すなわち, 視床下部・下垂体への放射線照射(22Gy以上)は結果として, 黄体機能不全を惹起することが着床不全や初期流産の原因となって

(表2) Childhood Cancer Survivor Study(CCSS)の結果 2009年

<p>【調査対象】 n=5,149 : 15～44歳(性腺摘出していない女性がん患者) n=1,441 : 同胞</p> <p>【年齢】 0～4歳 : 34.9%, 5～9歳 : 24.2%, 10～14歳 : 22.9%, 15～19歳 : 15.7%, 20歳以上 : 2.3%</p> <p>【疾患】 白血病 : 34.1%, 中枢神経疾患 : 12.9%, ホジキン病 : 13.7%, ウィルムス腫瘍 : 9.7%, 骨腫瘍 : 9.3%, 軟部組織肉腫 : 8.9%, 神経芽細胞腫 : 6.2%, 非ホジキンリンパ腫 : 5.2%</p> <p>【放射線照野】 卵巣 : 67.5%, 子宮 : 67.7%, 卵巣+子宮 : 67.6%, 視床下部・下垂体 : 67.6%</p> <p>【アルキル化剤ドーズ : AADスコア】 0 : 54.8%, 1 : 10.2%, 2 : 11.2%, 3 : 14.5%, 4 : 4.0%, 5 : 2.9%, 6～11 : 2.4%</p>
--

いる可能性が考えられる。

4. 思春期小児女性がん患者の妊孕性温存について～がん・生殖医療の実践

2006年に ASCO(The American Society of Clinical Oncology)は、がん患者における妊孕性温存に関するガイドラインを示した。その中で既に確立された治療法として胚凍結、放射線療法時の卵巣遮蔽、卵巣位置移動術などが記されており、卵子凍結や卵巣組織凍結、GnRHアナログによる卵巣機能の抑制は臨床試験の段階の技術として記されている⁹⁾。2013年5月に ASCO は2013年のガイドラインを発表したが、卵子凍結が今や臨床試験の段階を逸した技術としている他は2006年のガイドラインとほぼ同様の内容となっている¹⁵⁾。ASCO は、①月経周期の継続あるいは再開にもかかわらず、妊孕性が保持されているとは限らない、②月経周期が整であったとしても、卵巣予備能の低下によって妊娠の可能性が低下しあるいは早期閉経発来となる可能性もある、③がん治療の後に妊娠可能な状態となっても、妊娠可能な時期は限られている可能性がある、この3点を強調している。特にがん治療医におけるこれら3点に関する認識不足が、がん治療を克服する可能性のある思春期小児がん患者への対応不足の原因となっている。思春期小児女性がん患者に対する妊孕性温存療法は、卵子凍結、卵巣位置移動、卵巣遮蔽、GnRHアナログによる卵巣保護そして卵巣組織凍結が挙げられる。本稿では、卵子凍結、卵巣遮蔽そして卵巣組織凍結に関して最近のトピックスを記す。

①卵子凍結：卵子は凍結保護剤の浸透性が胚に比べて悪く、卵子ごとの妊娠率が低いため2006年の ASCO ガイドラインでは試験段階の技術として取り扱われていたが、既にこれまで1,000件以上の出生例の報告もあることから¹⁶⁾、Noyesらは“もはや試験的ではない”と主張している¹⁷⁾。そして、2013年の ASCO 新ガイドラインでは一般的に推奨される妊孕性温存療法のひとつとなっている¹⁵⁾。2010年に Noyesらは2004～9年までの間に自施設で行われた卵子凍結後 ICSI 症例について妊娠率および生産率を報告しており、その報告の中では回収された全卵子数は634個であり、M II 卵として凍結できたものは438個(69.1%)、融解して最終的に生存していた卵子は346個(54.6%)、受精したものは289個であった(45.6%)。平均して2.2個胚移植したところ、32回の胚移植のうち18例が出産し(一部は妊娠中)、生産率は4.1%(対成熟卵子数)であった¹⁸⁾。以上より、卵子凍結保存に関しては胚移植あたりの生産率は悪くはないものの卵子あたりの生産率が非常

に低く、当然のことながら採取できる卵子数に大きく依存していることから、がん治療を急がねばならない患者にとっては不利な選択肢である可能性は否定できない。

②卵巣遮蔽：Nakagawaらは、白血病患者に対する造血幹細胞移植の際、アルキル化剤投与と全身放射線照射(TBI)の併用の前処置で、TBI時に直径5cm、高さ8cmの金属を遮蔽体に用いることによって、卵巣中心部で照射量を12Gyから3.1Gyへと26%程度に減衰することができると報告している¹⁹⁾。考えられる副作用などとしては、金属ブロックで遮蔽しても、完全に卵巣を遮蔽することはできないため、卵巣にもある程度の放射線が照射されることになる。また、卵巣に照射を行わないことによって、移植前処置の目的である、免疫抑制や腫瘍の撲滅という効果が低下するリスク(拒絶、再発の増加の可能性)がある。本報告の共同著者であるKandaによると、合計16名中11名が無病生存中で、10名が卵巣機能回復し、うち2名が結婚し、いずれも健児を出産しているという(私信)。

③卵巣組織凍結：卵巣組織凍結保存は現段階では卵子凍結保存と同様に、ASCOから試験的な技術であると認識されている。しかしながら、卵巣組織凍結保存による出産例の報告は2004年の最初の報告¹⁾を皮切りに年々増加しており、我々は標準的凍結方法である緩慢凍結法に替わるガラス化法の開発に成功し^{20)~22)}、本邦においてもガラス化法を用いた卵巣組織凍結の臨床応用を開始している。現時点で最新の報告としてDonnezらが卵巣組織凍結保存および自家移植後の20番目の出産例を報告しており²³⁾、近年は「卵巣組織凍結保存は、早期閉経発来や緊急体外受精を施行しなければならない卵巣毒性を有する治療を受けるすべての若年女性がん患者に、選択肢として提供すべき医療行為である」と認識されつつある²⁴⁾。しかし2013年のASCO新ガイドラインでは、施設IRBに認可された臨床試験の一環として依然提供されるべき妊孕性温存療法のひとつであるとされている¹⁵⁾。

Poirotらは10歳の鎌状赤血球症患者の片側卵巣を摘出し、造血幹細胞移植後の13歳時に卵巣組織自家移植を行った結果、移植8か月後に初潮を認めることができたと報告しており、小児に対する卵巣組織凍結・移植の有用性を示している²⁵⁾。現在、欧米では小児に対する卵巣組織凍結は積極的に行われており、最近の卵巣凍結に関する報告の18%が14歳以下となっている²⁶⁾。Jadoulは16歳以下の女兒58人に対して²⁷⁾、Fabbriは平均年齢13歳の45人に対して卵巣組織凍結を施行したと報告しており²⁸⁾、さらにMichaeliらが作成した小児がん患者の卵巣凍結に関する新しいガイドラインでは、その適応をこれまで提言されていた3歳ではなく1歳以上とし、それ以下でも可能であるとして年齢の適応を拡大している²⁹⁾。またOktayらは、37例の思春期小児がん患者(n=37, 1~20歳)の卵巣ならびに精巣組織採取・凍結時の手術に関わる忍容性が保たれると報告している³⁰⁾。しかし卵巣組織凍結保存および自家移植に関して、解決すべき問題点として①適応疾患、②凍結法、③凍結組織の大きさ、④移植部位の4点が挙げられる。特に、凍結卵巣を移植する際には卵巣組織内の微小残存癌病巣(MRD: Minimal residual disease)が問題となることから、適応疾患を慎重に選択すべきである。白血病では組織所見ならびに免疫組織化学染色でMRDが認められなかった症例の75%で染色体異常がPCR法にて検出されたとの報告もあることから³¹⁾、思春期小児がんの罹患率トップでもある白血病はその対象とはならない³²⁾。表3に、本領域の世界第一人者であるDonnezらがまとめた、思春期小児がん患者に対する卵巣組織凍結の現状を記す³³⁾。

5. 最後に～がん・生殖医療の今後に求められるもの

思春期小児がん患者の将来の妊孕性については、まず初めに、治療を担当する医師が妊

(表3) 思春期小児女性がん患者に対する卵巣組織凍結

	症例数(n)	平均年齢(歳)	血液腫瘍(%)	乳癌(%)	その他の癌(%)
Donnez	48	10.4	56	0	44
Borgstrom	57	14.4	0	0	100
Poirot	45	6.1	13	0	87
Michiaeli	20	11.5	25	0	75
計	170	10.6	23.5	0	76.5
Mean 0.8 ~ 19.8 歳					

Dolmans MM et al. : JARG(2013)

孕性温存療法の専門家にコンサルトするか否かで左右されるといっても過言ではない。多くの思春期小児がん患者が将来の妊孕性に関する不安を抱え、その情報の提示を望む現状で、①主治医の妊孕性温存療法に関する認識の欠如、②妊孕性温存療法施行による現疾患治療に与える悪影響(治療の遅延や治療自体に関わる影響)に関する不安、③妊孕性温存療法のコストに関わる問題、そして④思春期小児がん患者と妊孕性温存に関する実際の話し合い不足などが、実際の障壁となっていると Levine は述べている³⁰⁾。一方本邦においてもその障壁は存在していると考えられる。そこで、我々は2012年11月に日本がん・生殖医療研究会(JSFP: Japan Society for Fertility Preservation, <http://www.j-sfp.org>)を設立した。設立の目的は、これまで諸外国でも問題となっていた、がん治療医と生殖医療医、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、より安全かつ確実な方法で患者が妊孕性温存治療を選択することができるような社会づくりを目指すものである。JSFPでは、短期間の間でがん患者とその家族と共に将来の妊孕性温存の可能性について検討し、正確な情報を提供することができる(正確な情報を得ることができる)システム構築を志向し、産婦人科のみならず、小児科医や乳腺内分泌医そして泌尿器医などがん診療に関わる多くの医師の参加を目指している。さらに、医師のみでは「がん・生殖医療連携ネットワーク」構築は不可能であり、看護師、臨床心理士、薬剤師、ソーシャルワーカーなど医療に携わる幅広い従事者の参加も促していく予定である。より多くの希望を持ってがん治療に取り組むことができるよう、思春期小児～若年がん患者の将来に福音が届くことを期待している。

《参考文献》

1. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonck A. Lancet 2004 ; 364 : 1405—1410
2. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. Pediatrics 2007 ; 119 : 554—568
3. Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Namba N, Mushiake S, Hara J, Ozono K. Endocrinological analysis of 122 Japanese childhood cancer survivors in a single hospital. Endocrine Journal 2008 ; 55 : 1055—1063
4. Meirrow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M. Hum Reprod 1999 ; 14 : 1903—1907
5. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. J of Clin Oncol 1996 ; 14 : 1718—1729
6. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. The Lancet Oncol 2005 ; 6 : 209—218
7. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Cancer Treatment Reviews 2012 ; 38 :

- 354—361
8. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. *J of Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2917—2931
 9. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 638—644
 10. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, Fischer D, Sommer HL, Conrad B, Ortmann O, Fehm T, Rezai M, Mehta K, Loibl S. *J of Clinical Oncol* 2011 ; 29 : 2334—2341
 11. Ginsberg JP. New advances in fertility preservation for pediatric cancer patients. *Current Opinion in Pediatrics* 2011 ; 23 : 9—13
 12. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivor of childhood cancer : A report from the childhood cancer survivor study. *J of Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2677—2685
 13. Green DM, Nolan VG, Kawashima T, Stovall M, Donaldson SS, Stivastava DK, Leisenring W, Robison LL, Sklar CA. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 1922—1927
 14. Bath LE, Andersen RA, Critchley HO, Kelanr CJ, Wallace WH. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukemia. *Human Reprod* 2001 ; 16 : 1838—1844
 15. Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, 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 update. *J of Clin Oncol* 2013 ; PMID : 23715580
 16. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2012 ; 26 : 391—405
 17. Noyes N, Boldt J, Nagy ZP. *J Assit Reprod Genet* 2010 ; 27 : 69—74
 18. Noyes N, Knopman J, Labella P, McCaffrey C, Clark-Williams M, Grifo J. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 2078—2082
 19. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation : a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplantation* 2006 ; 37 : 583—587
 20. Hashimoto S, Suzuki N, Yamanaka M, Hosoi Y, Ishizuka B, Morimoto Y. *Reproductive Biomed Online* 2010 ; 21 : 501—509
 21. Igarashi S, Suzuki N, Hashimoto S, Takae S, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. *Human cell* 2010 ; 23 : 26—34
 22. Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi S, Takae S, Yamanaka M, Yamochi T, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 2420—2429

-
23. Hubinont C, Debieve F, Biard J. M, Bernard P. (2012)*Lancet* 380, 106 ; author reply 107 ; discussion 107-108
 24. Schlatt S, Ehmcke J, Jahnukainen K. (2009)*Pediatric blood & cancer* 53, 274-280
 25. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. *Lancet* 2012 ; 379 : 588
 26. Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, Rasmussen PE, Loft A, Byskov AG, Andersen AN, Andersen CY. *Reprod Biomed Online* 2011 ; 22 : 162—171
 27. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. *Human Reprod Update* 2010 ; 16 : 617—630
 28. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M, Pasquinelli G, Lima M, Parazza I, Magnani V, Venturoli S. *Obstet Gynecol International* 2012, 2012 : 910698. doi : 10.1155/2012/910698. Epub 2012 Feb 13
 29. Michaeli J, Weintraub M, Gross E, Ginosar Y, Ravitsky V, Eizenman E, Mitrani E, Lebovich M, Laufer N, Kennedy S, Revel A. *Obstet Gynecol International* 2012, 2012 : 139193. doi : 10.1155/2012/139193. Epub 2012 Feb 16
 30. Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. *J Assist Reprod Genet* 2013 ; 30 : 3—9
 31. Curaba M, Poels J, van Langendonckt A, Donnez J, Wyns C. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 2123.e9—12
 32. Ajala T, Rafi J, Larsen-Disney P, Howell R. *Obstet Gynecol International* 2010, 2010 : 160386. doi : 10.1155/2010/160386. Epub 2010 Mar 31
 33. Dolmans MM, Jadoul P, Giliaux S, Amorium CA, Luyckx V, Squifflet J, Donnez J, Langendonckt AV. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet* 2013 ; 30 : 305—314
 34. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J of Clin Oncol* 2010 ; 32 : 4831—4841