第 66 回日本産科婦人科学会・学術講演会 生涯研修プログラム

クリニカルカンファレンス 2—Subspecialty を越えて (腫瘍・生殖)—

2. がん治療前の未受精卵・卵巣組織保存

順天堂大学医学部附属浦安病院

先任准教授 菊地 盤

Oocyte and Ovarian Tissue Cryopreservation for Female Cancer Patients

Iwaho KIKUCHI

Juntendo University Urayasu Hospital

はじめに

今回のクリニカルカンファレンスは、「subspecialty を越えて(腫瘍・生殖)」という副題がある。文字通り、がんなどの原疾患を担当する「腫瘍分野」と、不妊治療を担当する「生殖分野」との「連携」をテーマにしたのだろう。特に妊孕能温存を目的とする卵子・卵巣凍結保存は、実際には、血液疾患や乳癌など婦人科以外の疾患を適応することが多いため、さらに幅広い「連携」も必要となる。

当大学で行っている、妊孕能温存目的の卵巣凍結は、学外の多くの方々のお力添えで実現している。本稿では、「連携」の視点で、その経緯と実際について紹介させていただく。

背 景

2004年にベルギーのDonnezらは妊孕能温存目的に、ホジキン病の患者の卵巣を化学療法前に摘出・凍結を行い、治療終了後に再移植、自然妊娠を成立させた¹⁾。この報告は、同様に化学療法な

どを予定される若年女性患者にとっては朗報であったが、いまだ妊娠報告例は多くはなく、その移植成功率、妊娠・出産率などの詳細なデータはない²⁾。また、当大学でこの治療を開始した2010年当時は、国内で悪性腫瘍の治療前に医原性不妊回避目的で移植することを前提に卵巣凍結保存を臨床応用している施設はほぼ皆無であった。卵子の凍結保存については、すでに技術が確立されていると言えるが³⁾、卵巣組織の凍結保存・移植については、今もなお、発展途上な治療法であり²⁾、その対象疾患・年齢や、倫理的な側面からも慎重に対応しなければならず、検討課題も多い。

経 緯

Donnezの発表とほぼ同じころ、米国のSilberらは、一方が早発閉経となった一卵性双生児間での卵巣移植手術を施行、自然妊娠・出産に成功した⁴⁾。この方法は、原子卵胞のほとんどが存在する卵巣皮膜を皮膚移植の要領で移植したものであり、移植後の出産率が非常に高く、優れた方法である⁵⁾。その際、余剰となった皮膜を凍結保存する

Key Words: Ovarian tissue vitrification, Oocyte vitrification, Cryopreservation, Reduced port surgery, Transplantation

今回の論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

ことで、移植された卵巣皮膜が機能低下した場合の再移植に備えることが期待された。

そこで、Silber らのグループと、世界最大の治療周期数を誇る加藤レディースクリニックの研究者の共同研究として、卵巣凍結保存の開発が開始された。1999年に世界初の未受精卵のガラス化凍結法を成功させた実績もあり⁶⁾、それまでの緩慢凍結法に比し、より簡便なガラス化法による卵巣凍結法の確立を目指した。マウス卵巣の凍結技術確立⁷⁾、ウシ卵巣の凍結技術の確立を経て、2007年には、ヒト卵巣ガラス化凍結保存を確立⁸⁾、2008年には移植後の卵巣機能回復にも成功した⁹⁾。

さて、腹腔鏡下手術は元来低侵襲である。その低侵襲性をさらに推し進めたのが、ポートの数やサイズを減少する、Reduced Port Surgery (RPS) である⁹⁾。順天堂では、年間約 1,000 件の婦人科腹腔鏡下手術を行い、麻酔法などを含め¹⁰⁾、より低侵襲な手術を目指しており、2009年より国内でもいち早く RPS を開始している¹¹⁾。基本的に、化学療法などの治療を控えている対象患者においては、卵巣凍結保存手術を行うからと言って、その治療を遅らせることはあってはならない。よって、卵巣凍結には、より低侵襲な手術が理想的であり、RPS は最適と考えられる。

きっかけは、卵巣凍結保存についての新聞記事を見た当院血液内科医師からの相談であった。もちろん、何の疾患も持たない卵巣の摘出を行うことは倫理的な問題がある。本学会(日本産科婦人科学会)では、当時、卵巣凍結保存に関する取り決め自体が存在せず、大学など所属施設の倫理委員会を優先する、という見解であった。まず加藤レディースクリニックに出向き、臨床応用についての協力を依頼した。実務的なプロトコルとして、凍結保存および原疾患治療後の再移植まで視野に入れた案を作成、当大学倫理委員会に答申した。会議は都度紛糾することとなり、通常よりも頻回に行われた。結果、2010年3月に承認されたが、当時の倫理委員長が、「我々は神ではない。よって、この治療法の是非を判断することはできない。しかし、考え続けることが重要だ。ここで承認するということは、大学で責任を持つということだ。安心して

を進めなさい。皆で考え続けよう。」と発言された。

卵子・卵巣凍結保存の実際

卵子・卵巣凍結保存手術は、SILS Port™(コヴィディエン社)を使用し、臍のみの創で行う。鉗子で片側卵巣を保持した状態で、経腹的に 18G 針を用い卵胞を穿刺、採卵する。その後、もう片側の卵巣を摘出、回収バッグにより愛護的に回収する。摘出された卵巣からも採卵を行い、残存卵巣からの卵子とともに凍結保存に供する。卵巣は表層の皮膜を 1mm 厚に薄切、1cm×1cm の正方形に処理、ガラス化凍結保存する⁸⁾。患者背景にもよるが、通常未受精卵として 10 個ほど、卵巣皮膜として 10 枚前後として保存が可能である。片側卵巣を残すのは、化学療法などの副作用が軽度であった場合のためであり、複数回の移植を可能とするために、細切して保存することが有用である¹²⁾。

当教室でこれまで行った卵巣凍結患者に対して行った自由記載アンケートでは、「化学療法により、卵巣機能が失われることがショックだったが、可能性を温存できてよかった。」や、「痛みがほとんどなくて驚いた。」「当初は不安だったが、結果行ってよかった。」など、前向きなコメントが多かった。さらには、「化学療法を安心して受けることができる。」と、ほとんどの患者がコメントしており、精神的にも、治療に前向きになれるのではないかと思われた。この点においては、今後の検討が望まれる。

まだ一例のみであるが、悪性リンパ腫の治療後の患者において、残存卵巣の機能廃絶を確認、RPS により、Silber らと同様な方法により腹腔鏡下に移植を行い、卵巣機能回復にも成功した¹³⁾。本症例は未婚であるため、妊娠には至っていないが、ある程度の可能性は確認できたと考えている。

問題点

上述のように、将来的な妊娠の可能性を残す、という意味においては非常に優れた治療法の一つと考えられるが、一方で、解決せねばならない問題点も多く含んでいることは否めない。以下にこれまでの経験で得た課題について述べる。

1) 妊娠・出産率, 悪性腫瘍の再移植のリスクについて

仮に, 一つの卵子の妊娠率が10%と仮定する. 90%は妊娠が成立しないことになり, 10個の卵子が保存されたとしても, 0.9の10乗, すなわち, 3割以上は妊娠成立しない. つまり, 多数の卵子を保存したとしても, 確実に妊娠できるわけではないことを患者にきちんと説明しておかなければならない. さらに, 卵巣の凍結保存については, その移植成功率や, 移植後の妊娠率についてのデータが乏しく, いまだ experimental な治療とされている²⁾. さらには, 悪性腫瘍患者においては, 腫瘍の卵巣への親和性により, すでに卵巣に腫瘍細胞が波及している可能性があり¹⁴⁾, 白血病患者卵巣をマウスへ移植, マウスに白血病を発症させた報告もある¹⁵⁾. しかしながら, マウスへの移植で卵子を採取できた報告もあり¹⁶⁾, 特に若年者においては, 今後の技術の発展に期待すれば, 少なくとも凍結保存は行ってもよいのではないかと考えている.

2) 手術困難症例

低侵襲である腹腔鏡下手術であっても, 実際には少なからず手術リスクは付きまとう. 特に, 原疾患を合併した状態での手術となるため, 術前の状態によっては手術自体が不可能な場合も考えられる. その点の見極めのために, 担当麻酔科との密な連携も必要となる.

20代前半の悪性リンパ腫で, 比較的卵巣毒性の少ない AVBD 療法を行うも再発, 追加化学療法を予定され, 卵巣凍結希望となった症例を経験した. 頸部のリンパ腫により気管が圧排され, 麻酔科の見解として, 挿管は困難とされた. よって, マスクバッグ換気のみによる麻酔を行うこととし, 手術が困難となった場合の中止のリスクについて患者に十分に説明した上で手術を施行した. 通常のトレンドブルグ体位にはせず, フラットなままで, 気腹時間を10分以内で施行, 無事に終了することができた. これは, 日頃からの麻酔科との信頼関係が重要である.

理想的な連携

以上, さまざまなリスク・問題点がある治療法であるため, 患者への説明には, それなりの時間を要する. しかし, 実際には, 血液疾患や悪性腫瘍の告知を受けた直後の複雑な感情の中で, 原疾患以外の話を聞く余裕は無く, その体制が整っているとは言い難い.

また, 原疾患担当科は, 残念ながら妊孕能温存についての十分な情報を持たない場合も多くある. 患者からの申し出で初めて連携先施設を探すようでは, 原疾患治療が遅れることも懸念される.

原疾患の確定診断前に一度ご紹介いただき, 当施設で患者への説明を行い, 診断が確定するまでの期間で熟慮し, 患者の意思で凍結保存を行うかどうかを決定できることが理想的であろう. 結果として, 妊孕能温存を希望しないとしても, その説明を専門的に受けられることが重要. かつ, 患者の権利であると考えられる. 他施設からの依頼の場合は, こちらから出向いて説明したこともあったが, 地理的に凍結保存を行うことが困難な場合もあった. この点について相談できる体制づくりが必要と思われる.

2013年4月より, 聖マリアンナ医大産婦人科鈴木直教授の呼びかけで, 特定非営利活動法人, 日本がん・生殖医療研究会が設立された. 本年2月のシンポジウムでは, 血液内科・小児科の先生方と活発なディスカッションを行うことができた. このように, 原疾患担当科への情報発信はとても重要であり, 本学会としてバックアップいただければ心強い限りである.

おわりに

順天堂大学は昨年, 創立175周年を迎えた. 本年4月には, 天皇, 皇后両陛下ご臨席を賜り, 記念式典を行った. その折, 理化学研究所の野依先生にご講演いただいた際, 陛下のお言葉を引用なさった.

陛下は, 1992年のサイエンス誌の特集にご寄稿されており, その冒頭に以下のような一文がある¹⁷⁾. 「科学は真理を求めるものであり, 科学技術

は真理を人類に役立てるものである以上、その研究は、国境をはじめとする様々な境界を越え、お互いが協力し合って進められることが望ましい。」

本治療に際しても、その中心に患者がいることを忘れず、各科の担当医師のみならず、看護師、臨床心理士、技術開発担当の科学者、それぞれの医療サービスプロバイダーが、その専門領域を超えて連携することが最重要であると考え。

謝 辞

本講演の機会を与えていただいた、第66回日本産科婦人科学術集会長の吉川裕之先生、また、この治療の開始に当たり、ご協力いただいた加藤レディスクリニック、故加藤 修先生、加藤恵一先生、技術開発を行っていただいている、リプロサポートメディカルリサーチセンター桑山正成先生、香川則子先生、St Luke's Hospital Sherman Silber先生、および当院血液内科、乳腺センター、麻酔科をはじめ、ご紹介いただいた多くの施設の方々、そして、当教室主任教授竹田 省先生、そして、治療を行った患者様方に深甚なる謝意を表す。

文 献

- 1) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet* 2004; 364: 1405—1410
- 2) Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meirou D. Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 99: 1534—1542
- 3) Noyes N, Labella PA, Grifo J, Knopman JM. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 495—499
- 4) Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ, Pineda JA, Gorman KS, Friez MJ, Crawford EC, Gosden RG. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 58—63
- 5) Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, Gosden R. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril* 2010; 94: 2191—2196
- 6) Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 300—308
- 7) Kagawa N, Kuwayama M, Nakata K, Vajta G, Silber S, Manabe N, Kato O. Production of the first offspring from oocytes derived from fresh and cryopreserved pre-antral follicles of adult mice. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 693—699
- 8) Kagawa N, Silber S, Kuwayama M. Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 568—577
- 9) Kikuchi I, Kumakiri J, Takeda S. Reduce Port Gynecology. *Reduced Port Laparoscopic Surgery Text book*. Japan: Springer; 2014
- 10) Kasagi Y, Hayashida M, Sugasawa Y, Kikuchi I, Yamaguchi K, Okutani R, Takeda S, Inada E. Antiemetic effect of naloxone in combination with dexamethasone and droperidol in patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. *J Anesth* 2013
- 11) Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K, Matsuoka S, Kitade M, Takeda S. A novel modification of traditional 2-port laparoscopic surgery using a 5-mm flexible scope. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 734—738
- 12) Kikuchi I, Kagawa N, Silber S, Kuwayama M, Takehara Y, Aono F, Kumakiri J, Kato O, Takeda S. Oophorectomy for Fertility Preservation via Reduced-Port Laparoscopic Surgery. *Surg Innov* 2012
- 13) Kikuchi I, Kawaga N, Silber S, et al. Successful ovarian vitrification and back-transplantation to preserve fertility in a patient requiring chemotherapy for malignant lymphoma. *J Blood Lymph* 2014; 4: 116
- 14) Kyono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. *Fertil Steril* 2010; 93: 2429—2430
- 15) Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010; 116: 2908—2914
- 16) Soleimani R, Heytens E, Van den Broecke R, Rotiers I, Dhont M, Cuvelier CA, De Sutter P. Xenotransplantation of cryopreserved human ovarian tissue into murine back muscle. *Hum Reprod* 2010; 25: 1458—1470
- 17) Akihito. Early cultivators of science in Japan. *Science* 1992; 258: 578—580