

当院における女性の妊孕性温存療法の現状と問題点についての検討

小坂由紀子・増本 由美・寺田さなえ
吉岡奈々子・羽原 俊宏・林 伸旨

岡山二人クリニック

Current status and issues of female fertility preservation therapy

Yukiko Kosaka・Yumi Masumoto・Sanae Terada
Nanako Yoshioka・Toshihiro Habara・Nobuyoshi Hayashi

Okayama Couple's Clinic

「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法研究促進事業」が開始され、社会的関心が高まっているが、日本がん・生殖医療登録システムへの登録は始まったばかりである。これまでの当院における未受精卵子、および胚盤胞の凍結による妊孕性温存治療（FP）の現状とその成績について報告する。2009年1月から2022年3月までに妊孕性温存療法を行った77症例119周期について、原疾患、治療内容および原疾患治療後の臨床成績を後方視的に検討した。初診時年齢は33.3±5.6歳、既婚率51%（39/77）であった。原疾患担当医からの紹介は96%（74/77）であり、原疾患内訳は、乳癌59例、血液疾患8例、その他10例で、乳癌が全体の77%を占めていた。FPは胚凍結34例、卵子凍結42例、胚&卵子凍結1例を行っていた。周期あたり85%（101/119）、症例あたりでは99%（76/77）が保管できており、平均凍結胚数は5.5個、凍結卵子数は12.6個であった。卵巣刺激法は119周期のうちランダムスタート法が40%（47周期）を占め、アンタゴニスト法66%（78周期）、PPOS法13%（16周期）、その他21%（25周期）であった。症例あたりの融解利用率は22%（17/76）、廃棄率19%（14/76）であった。廃棄を希望した14症例の内訳は、本人死亡2例、離婚1例、妊娠3例、不明8例であった。原疾患治療後に融解胚移植を行った症例は17例であり、12例が妊娠し、11例が出産、1例が流産であった。胚移植あたりの妊娠率は40%（16/40）であった。FP後の妊娠率は高く、その有用性が改めて確認された。原疾患によって既婚率や利用率が異なるため、患者の状況に応じた適切かつ迅速なFPの実施が求められる。

We retrospectively examined the primary disease, treatment details, and clinical outcomes after treating the primary disease in 77 patients (119 cycles) who received fertility preservation (FP) therapy from January 2009 to March 2022. The age of the first examination was 33.3 years old, and 51% were married. Primary diseases were breast cancer in 59 cases and blood disease in 8. FP was performed in 34 cases of embryo freezing, 42 of egg freezing, and 1 of embryo and egg freezing. A total of 98% per cycle (99% per case) were successfully frozen; the average number of frozen embryos was 5.5, and frozen eggs were 12.6. The random start method accounted for 40% per cycle, the antagonist method was 66%, and the PPOS method was 13%. The thawing utilization rate per case was 22%, and the disposal rate was 18%. Fourteen patients requested disposal; there were two cases of death, one of divorce, and three of pregnancy. Thawed embryo transfer was performed after treatment of the primary disease in 17 cases, of which 12 became pregnant, 11 gave birth, and one had an early miscarriage. The pregnancy rate per embryo transfer was 40%. The pregnancy rate after FP was high.

キーワード：妊孕性温存、胚凍結、卵子凍結、がん、妊娠

Key words: fertility preservation, embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, cancer, pregnancy

緒 言

妊孕性温存（FP）を目的とした配偶子や受精卵の凍結保存は、日本がん・生殖医療登録システムが設立され¹⁾、2021年4月からは厚生労働省による「小児・AYA (Adolescent and Young Adult) 世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法研究促進事業」²⁾も開始され、社会的関心が高まっている。

男性では、精子の採取および凍結・融解操作は比較的

容易で、融解使用例における妊娠例の報告も多い³⁻⁵⁾。女性では、パートナーがいる場合は受精卵凍結（胚凍結）が勧められるが、未婚の場合は未受精卵子凍結（卵子凍結）とならざるを得ず、凍結までのプロセスに加え、融解使用時における卵子生存・受精・胚発育・胚移植・妊娠・出産と多くの不確定要素が存在する。患者は原疾患治療と妊孕性温存について同時に考えなければならず⁶⁾、肉体的、精神的、経済的負担も大きい。

患者がFPを希望するとき、まずは原疾患治療医とFP

担当医との密接な連携が不可欠であり、FP適用の可否、時間的制約を確認する必要がある。FP希望者への説明にあたっては、原疾患治療による妊孕性への影響、FPの手技やリスク、上記厚労省の研究事業も含めての費用などに加え、融解利用するときの妊娠率や生児獲得率など幅広く示す必要があるが、融解使用しての報告^{7,8)}は少なく、個別化した一連の採卵・胚凍結・融解使用成績は明らかにされていない。当院では2009年よりFPを行っているが、今回、融解利用した成績について報告する。

方 法

2009年1月から2022年3月までに当院にて胚または卵子凍結による妊孕性温存療法を行った77症例119周期(胚

凍結35例74周期、卵子凍結42例45周期)で、原疾患、FP、およびFP後の妊娠成績を後方視的に検討した。なお、胚と卵子凍結を行っていた1例2周期は胚凍結に分類した。本研究は岡山二人クリニック倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号2022-12)。

成 績

患者背景を原疾患治療開始前後、胚凍結・卵子凍結に分けて、表1に示す。対象患者の初診時年齢の平均は33.3±5.6歳、抗ミュラー管ホルモン(AMH)は3.7±3.5ng/mlであった。原疾患治療(化学療法・放射線治療)開始前66例(86%)、悪性腫瘍治療開始後は11例(14%)であった。既婚率は51%、FPに充てることができる猶予期間は49±23日あった。原疾患担当医からの

表1 患者背景

	胚凍結	卵子凍結	総計
受診者全体	35例	42例	77例
既婚者, n(%)	35/35(100)	4/42(10)	39/77(51)
初診時年齢*	34.5±4.3	32.4±6.3	33.3±5.6
初診時 AMH(ng/ml) *	3.0±2.4	4.2±4.1	3.7±3.5
原疾患治療開始までの猶予期間(日) *	56±22	44±22	49±23
原疾患治療開始前の受診者	34例	32例	66例
既婚者, n(%)	34/34(100)	3/32(9)	37/66(56)
初診時年齢*	34.5±4.4	33.9±5.3	34.1±4.8
初診時 AMH(ng/ml) *	3.0±2.5	4.4±4.3	3.7±3.6
原疾患治療開始までの猶予期間(日) *	57±22	49±22	52.5±22
原疾患治療開始後の受診者	1例	10例	11例
既婚者, n(%)	1/1(100)	1/10(10)	2/11(18)
初診時年齢*	37.0±0	27.4±7.0	28.3±7.2
初診時 AMH(ng/ml) *	2.2±0	3.5±3.5	3.4±3.3
原疾患治療開始までの猶予期間(日) *	-	26±11	26±11

*mean±S.D.

AMH: anti-müllerian hormone

表2 原疾患治療医からの紹介率と、原疾患の内訳

	胚凍結(35例)		卵子凍結(42例)		総計(77例)	
原疾患医からの紹介, n(%)	32/35	(91)	42/42	(100)	74/77	(96)
原疾患内訳						
乳癌, n(%)	31/35	(89)	28/42	(66)	59/77	(77)
血液疾患, n(%)	1/35	(3)	7/42	(17)	8/77	(10)
急性リンパ性白血病			3		3	
ホジキンリンパ腫			2		2	
急性骨髄性白血病	1				1	
悪性リンパ腫			1		1	
縦隔原発リンパ腫			1		1	
その他, n(%)	3/35	(8)	7/42	(17)	10/77	(13)
脳腫瘍	1		2		3	
結腸癌			2		2	
肺癌	1		1		2	
骨髄肉腫			1		1	
肺ランゲルハンス細胞組織球症			1		1	
仙骨骨巨細胞腫	1				1	

紹介は96%であり、3例は当院初診後に自覚症状出現、あるいは検診で悪性腫瘍が判明した症例であった。原疾患内訳は、乳癌59例、血液疾患8例（急性リンパ性白血病3例、ホジキンリンパ腫2例、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、縦隔原発リンパ腫それぞれ1例）、その他10例で、乳癌が全体の77%を占めていた。その他の内訳は、脳腫瘍3例、結腸癌2例、肺癌2例、骨髄肉腫1例、肺ランゲルハンス細胞組織球症1例、仙骨骨巨細胞

腫1例であった（表2）。AMHの分布図を図1に示す。

FP結果を表3に示す。既婚者でFP後に離婚となった症例を1例経験しており、胚凍結と未受精卵凍結を同時に行った症例が1例あった。症例あたり99%（76/77）、周期あたり85%（101/119）で凍結保管できた。平均凍結数は、胚盤胞 5.5 ± 3.5 個、卵子 12.6 ± 7.0 個であった。

卵巣刺激について表4に示す。卵巣刺激時期は119周

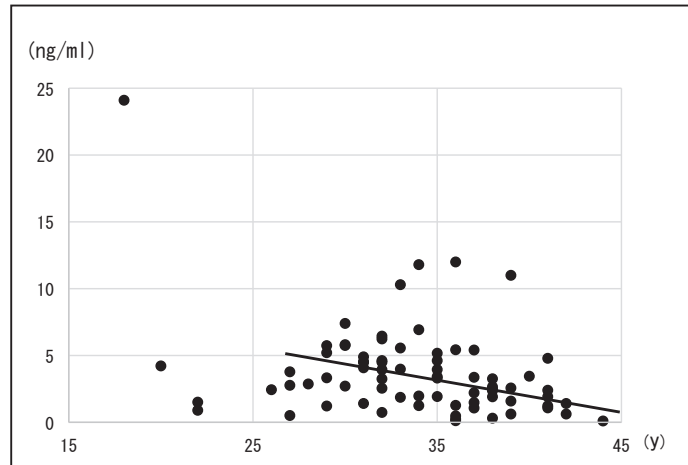


図1 AMH分布
実線は年齢による平均値

表3 凍結実施できた症例数、周期数、凍結個数

凍結実施, n (%)	胚凍結	卵子凍結	総計
対症例	34/35 (97)	42/42 (100)	76/77 (99)
対周期	56/74 (76)	45/45 (100)	101/119 (85)
凍結数(個)*	5.5 ± 3.5	12.6 ± 7.0	

*mean ± S.D.

表4 卵巣刺激の開始時期と卵巣刺激方法、採卵回数

	胚凍結	卵子凍結	総計
卵巣刺激開始時期, n (%)			119
ランダムスタート法	22	25	47 (40)
月経期開始	55	17	72 (60)
卵巣刺激方法, n (%)			119
Antagonist 法	45	33	78 (66)
PPOS 法	6	10	16 (13)
Short 法	7		7 (6)
Long 法	1		1 (1)
AI 法	9		9 (7)
CC 法	4	2	6 (5)
自然法	2		2 (2)
採卵回数, n (%)			77
1	16	39	55 (72)
2	14	3	17 (22)
3<	5	0	5 (6)

卵巣刺激の開始時期と卵巣刺激方法は周期数、採卵回数は症例数
 PPOS: Progestin-primed Ovarian Stimulation
 AI: aromatase inhibitor
 CC: clomiphene citrate
 3<: 3回以上

期のうちランダムスタート法が40% (47周期) を占めていた。卵巣刺激方法は、Antagonist法66% (78周期)、Progesterin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) 法13% (16周期)、Short法6% (7周期)、Long法1% (1周期)、アロマターゼ阻害剤 (AI) 法7% (9周期)、クロミフェン (CC) 法5% (6周期)、自然法2% (2周期) であった。採卵回数は、1回72% (55例)、2回22% (17例)、3回以上6% (5例) であった。

卵巣刺激開始～採卵までの日数は、 10.9 ± 3.8 日であった。乳癌症例のうち、ホルモンレセプター陽性は74.6% (44/59) であり、陽性例全例にアロマターゼ阻害剤を併用した。遺伝性乳癌卵巣癌症候群について、breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) : 陰性を2例で確認したが、その他の症例については不明であった。

FP後の転帰を図2に示す。症例の保存状況は、融解利用17例 (22%)、破棄14例 (19%)、凍結保存継続中45例 (59%) であり、融解利用の内訳は、胚凍結15例と、卵子凍結は未婚で採卵し治療終結・婚姻後の2例であった。採卵から初回胚移植までの期間は、胚凍結15例は平均37ヶ月で、卵子凍結2例はそれぞれ61ヶ月と113ヶ月だった。融解利用しての胚移植40周期に対して妊娠16周期で、胚移植あたりの妊娠率は40%であった。妊娠例の内訳は、胚凍結10例 (67%)、卵子凍結2例 (100%)、総計では12例 (71%) であった。生産は、胚凍結9例 (60.0%)、卵子凍結2例 (100%)、総計11例 (65%) で、胚凍結の1例が流産のみで分娩に至らなかった (表5)。1年ごとに凍結延長あるいは破棄の希望を確認しているが、破棄を希望した症例14例の内訳は、本人死亡2例、離婚1例、妊娠3例、不明8例であった。不明例についてはいずれも破棄理由の記載はなかったが、1年毎の意思確認ができていない症例はなかった。

考 案

患者背景として、未婚と既婚がほぼ半数ずつであり、婚姻状態にかかわらず、FPの需要があることが示唆された。原疾患としては、乳癌が7割を占めていた。乳癌の発症率は年々上昇しており⁹⁾、また、若年発症の増加によりFPの重要性はますます高まっていくと考えられる。原疾患治療開始前の症例が多く、FP希望者のAMH値は年齢相当であった。FP目的でも、通常の生殖補助医療と同じく、年齢とAMHから卵巣刺激方法を選択することが可能と考えられた。

刺激開始から採卵までの期間は平均10.9日で、過去の報告とも差はなかった (表6)¹⁰⁻¹²⁾。最も短い例では、初診当日からランダムスタート法で卵巣刺激を開始し9日後に採卵を行っていた。乳癌症例では1-2ヶ月程度の猶予期間があることが多かったが、血液疾患では治療開始後の休薬期間に採卵を行う症例もあった。このような症例においても、ご本人の受診前から原疾患治療医の情報提供 (原疾患の病状、既往治療、予定治療内容と期間、予定治療までの猶予期間、検査結果など) を受け、緊密な連携を取ることで、限られた期間内にFPを行い、速やかに原疾患治療に戻ることができていた。

卵子凍結を希望する症例は未婚者が多く、胚凍結と比較して若年者が多く、融解利用者は少数であった。原疾患の寛解に加えてパートナーの決定が必要になるためと考えられる。

胚凍結と卵子凍結のうち、融解利用と破棄が約2割ずつと同程度を占め、6割が凍結継続中であった。妊娠許可が出るまでの期間は、原疾患治療医と定期的な連携は取れていなかったが、いずれの症例も本人との連絡は取れており、胚凍結や卵子凍結の保存継続について対応に

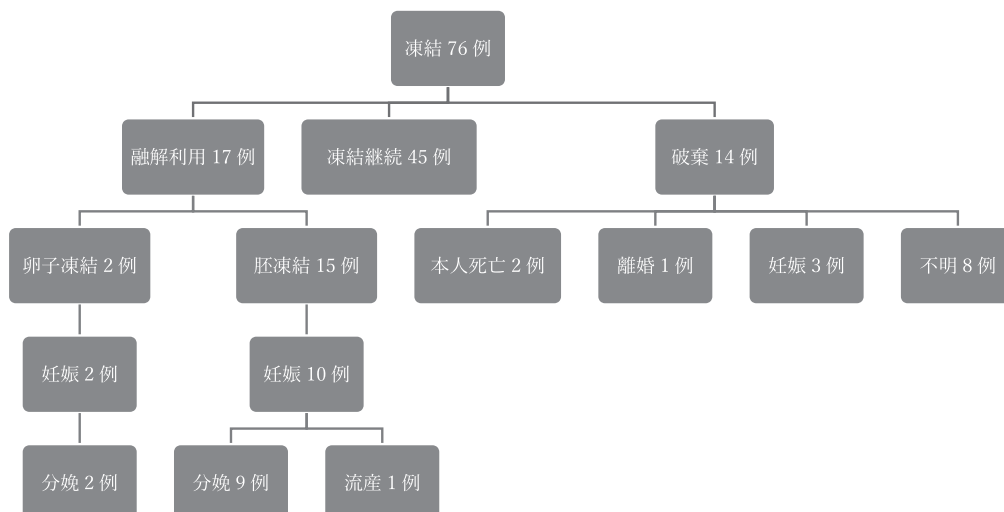


図2 凍結後の利用状況と破棄理由、妊娠転帰

表5 妊娠症例の背景と移植周期の治療内容、それぞれの妊娠転帰

症例 番号	原疾 患	凍結方法	移植胚の グレード	採卵時 年齢	移植時 年齢	採卵から		分娩/流産の 妊娠週数	出生体重 (g)	Apgar score †	分娩方法
						移植まで の期間 (月)	移植 回数*				
1	ALL	卵子	4AB	22	27	61	3	41週1日	3318	8/9	CS
2	乳癌	卵子	4BA	32	42	113	1	35週0日	2486	8/9	CS
3	乳癌	胚盤胞	4BA	36	37	15	1	38週2日	3076	8/9	CS
4	乳癌	胚盤胞	4AA	35	38	37	1	38週6日	2930	8/9	CS
5	乳癌	胚盤胞	4AA	37	38	11	1	9週			
5	乳癌	胚盤胞	4AA	37	38	16	1	38週6日	3326	8/9	CS
6	乳癌	胚盤胞	3BC	41	41	5	2	7週			
6	乳癌	胚盤胞	4BA	41	42	11	1	8週			
6	乳癌	胚盤胞	4AA	41	42	21	1	38週2日	2710	8/9	ND
7	乳癌	胚盤胞	4AA	28	31	29	1	40週5日	3409	8/9	CS
7	乳癌	胚盤胞	4AB	28	33	51	1	38週2日	3190	8/9	CS
8	乳癌	胚盤胞	4AA	37	39	29	1	39週5日	3180	8/9	ND
9	乳癌	胚盤胞	4BB	30	33	32	1	38週3日	2988	8/9	ND
10	乳癌	胚盤胞	3BC	39	43	43	1	41週1日	2630	8/9	CS
11	乳癌	胚盤胞	4AB	34	41	81	1	39週1日	3442	8/8	CS
12	乳癌	胚盤胞	4AB	35	39	54	3	7週			

ALL: acute lymphocyte leukemia

CS: cesarean section

ND: normal delivery

移植胚のグレード: Gardner's blastocyst grade

*妊娠に至るまで必要とした移植回数

†数値は1分値/5分値

表6 刺激開始から採卵までの平均日数

	日数	症例数	
自験例	10.9	77	
Huang 2022 ¹⁰⁾	11.3	37	Antagonist
	10.9	16	PPOS
Filippi 2023 ¹¹⁾	10	46	Antagonist
	10	78	PPOS
Nakasuji 2019 ¹²⁾	9.0	29	通常スタート
	11.3	21	ランダムスタート

PPOS: Progestin-primed Ovarian Stimulation

表7 妊孕性温存後の凍結胚と凍結卵子利用による妊娠率と生産率

凍結胚	利用率	妊娠率	生産率
自験例	44.1% (15/34)	29.4% (10/34)	26.5% (9/34)
Dolmans 2015 ¹³⁾	16.7% (9/54)	11.1% (6/54)	7.4% (4/54)
Oktay 2015 ¹⁴⁾	25.2% (33/131)	9.8% (26/131)	13.7% (18/131)
凍結卵子			
自験例	4.8% (2/42)	4.8% (2/42)	4.8% (2/42)
Diaz-Garcia 2018 ¹⁵⁾	4.8% (49/1024)	2.0% (20/1024)	1.1% (11/1024)
Specchia 2019 ¹⁶⁾	4.5% (11/244)	1.6% (4/244)	0.8% (2/244)

苦慮することはなかった。FPの保管期間は長期に及ぶことが想定されるため、意思確認方法や保存継続する場合の費用などについて十分に説明を行っておく必要がある。

FP後の凍結胚・凍結卵子を用いた妊娠率を既報告とともに表7に示す¹³⁻¹⁶⁾。本報告の症例数は少ないが、融解利用者の妊娠率70.6% (12/17)、生産率64.7% (11/17)は良好であり、FPの有用性が改めて確認できた。

社会的卵子凍結を含む若年女性の妊孕性温存には卵子凍結数と年齢が重要であるとの報告¹⁷⁾もあり、今後、さらにFPのニーズ拡大が予測される。医学的適応の対象者は、原疾患の治療選択を考えながら、猶予期間がない状況でFPを行うかどうかの決断と実施を短時間に求められる。FPのことを悪性腫瘍の治療にあたって初めて知るのではなく、一般的な知識として社会的周知を図る必要がある。また悪性腫瘍等の治療を行う医療機関とFPを行う医療機関との普段からの連携強化が必要であり、患者説明にあたっては凍結までのFP治療だけでなく、融解利用にあたっての妊娠成績を示す必要があり、大規模調査が望まれる。

本論文に関連して開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 日本がん・生殖医療学会. オンライン登録事業—日本がん・生殖医療登録システム (JOFR). 2021, <https://www.j-sfp.org/about/registry.html> [2023.12.10]
- 2) 厚生労働省. 小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業. 2023, https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html [2023.12.10]
- 3) Schmidt KL, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Andersen AN. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod* 2004; 19: 2806-2810.
- 4) van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90: 2245-2250.
- 5) Neal MS, Nagel K, Duckworth J, Bissessar H, Fischer MA, Portwine C, Tozer R, Barr RD. Effectiveness of sperm banking in adolescents and young adults with cancer: a regional experie. *Cancer* 2007; 110: 1125-1129.
- 6) Hunt S, Vollenhoven B. Fertility preservation in women with cancer and afterward. *Climacteric* 2019; 22: 579-583.
- 7) Takae S, Kato K, Watanabe C, Nara K, Koizumi T, Kawai K, Ota K, Yumura Y, Yabuuchi A, Kuwahara A, Furui T, Takai Y, Irahara M, Suzuki N. A practical survey of fertility-preservation treatments in the startup phase in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; 48: 1061-1075.
- 8) Grynberg M, Mayeur Le Bras A, Hesters L, Gallot V, Frydman N. First birth achieved after fertility preservation using vitrification of in vitro matured oocytes in a woman with breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31: 541-542.
- 9) 国立がん研究センター. 癌種別統計 乳房, 2022, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor5 [2023.12.10]
- 10) Huang H, Itaya Y, Samejima K, Ichinose S, Narita T, Matsunaga S, Saitoh M, Takai Y. Usefulness of random-start progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation. *J Ovarian Res* 2022; 15: 2.
- 11) Filippi F, Reschini M, Polledri E, Cecchele A, Guarneri C, Vigano P, Fustinoni S, Platteau P, Somigliana E. Progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A comparative study. *PLoS One* 2023; 18: e0280238.
- 12) Nakasuji T, Kawai K, Ishikawa T, Teraoka K, Takeuchi S, Miyagawa T, Nara K, Kidera N, Harada T, Miyasaka N. Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast

- cancer. *Reprod Med Biol* 2019; 18: 167-172.
- 13) Dolmans MM, De Ouderaen SH, Demyle D, Pirard C. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1233-1237.
 - 14) Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2424-2429.
 - 15) Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 478-485.
 - 16) Specchia C, Baggiani A, Immediata V, Ronchetti C, Cesana A, Smeraldi A, Scaravelli G, Levi-Setti PE. Oocyte cryopreservation in oncological patients: Eighteen years experience of a tertiary care referral center. *Front Endocrinol* 2019; 10: 600.
 - 17) Henry L, Labied S, Jouan C, Nisolle M. Preservation of female fertility: The current therapeutic strategy. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 156: 3-9.

【連絡先】

小坂由紀子
岡山二人クリニック
〒701-1152 岡山県岡山市北区津高 285-1
電話：086-256-7717 FAX：086-256-7667
E-mail：kosaka-y0316@mx36.tiki.ne.jp