

## 当院におけるAYA世代の妊孕性温存症例の治療背景とその転帰

山中絵里加・山本 由理・野口 拓樹・田村 公・青木 秀憲・武田明日香  
新垣 亮輔・内芝 舞実・湊 沙希・鎌田 周平・木内 理世・岩佐 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科

### Fertility preservation outcomes and patient demographics in our hospital

Erika Yamanaka・Yuri Yamamoto・Hiroki Noguchi・Kou Tamura・Hidenori Aoki・Asuka Takeda  
Ryousuke Arakaki・Maimi Uchishiba・Saki Minato・Shuhei Kamada・Riyo Kinouchi・Takeshi Iwasa

Department of Obstetrics and Gynecology Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

AYA (Adolescent and Young Adult) 世代のがん患者に対して妊孕性温存療法が広く実施されているが、運用にあたっては地域における施設間での連携が重要とされる。今回、当院における妊孕性温存療法の実施状況を振り返るとともに、施設連携の課題点について検討した。2007年1月から2022年12月までに、合計60症例に対して妊孕性温存に関するカウンセリングが実施されていた。紹介元の内訳として院内紹介が50例、他施設からの紹介が10例、疾患内訳として乳がんが37例、血液がんが15例、その他疾患が8例であった。受診時期の内訳として乳がんでは化学療法前・ホルモン療法前が31例、ホルモン療法中・化学療法後が6例、血液がんでは化学療法前が6例、化学療法中が9例、その他疾患では化学療法前が8例であった。カウンセリングの結果、合計48例が妊孕性温存療法の実施を希望した。乳がんでは27例において妊孕性温存療法が実施され、うち4例が分娩に至り、3例は現在妊娠中である。血液がんでは11例において妊孕性温存療法が実施され、うち1例が分娩に至った。その他疾患では6例において妊孕性温存療法が実施され、うち3例は分娩に至った。一方、12症例で妊孕性温存療法が実施されず、その理由として希望なしが6例、閉経が2例、適応外が3例、転居が1例であった。院内からの紹介が多かった理由として、当院では妊孕性温存に関する診療科間での連携が確立しており、妊孕性温存に関する情報提供が適切に行われていたことが考えられる。一方、他のがん診療施設からの紹介例は少なく、今後は他施設への周知徹底と患者への情報提供体制の整備が課題と考えられる。なお、凍結胚・凍結卵子の多くは未使用の状態であり、管理体制を徹底するとともに、患者の長期フォローアップやがん治療施設との連携を維持するよう努める必要がある。

Fertility preservation has been widely implemented for adolescent and young adult patients. Here, we review the implementation of fertility preservation in our hospital from 2007 to 2022 and discuss the associated challenges. Fertility counseling was provided to 60 patients, including 50 who were referred from our hospital and 10 who were referred from outside facilities. Thirty-seven patients had breast cancer, 15 had hematologic diseases, and eight had other diseases. Fertility preservation was performed before chemotherapy in 31 patients with breast cancer, six with hematologic diseases, and eight with other diseases. Conversely, consultation was performed during or after chemotherapy in six patients with breast cancer and nine patients with hematologic diseases. A total of 48 (80%) patients opted for fertility preservation, and embryo/oocyte freezing was performed in 44 (92%) of them. Four of the 27 patients with breast cancer are currently pregnant, and one of the 11 patients with hematological disease has delivered. Additionally, three of the six patients with hematological diseases have delivered. Although the number of patients seeking fertility preservation is increasing, there are few referrals from outside facilities; it is essential to enhance public awareness and extend fertility preservation services to outside facilities.

キーワード：妊孕性温存, 胚凍結, 卵子凍結, カウンセリング

Key words : fertility preservation, embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, counseling

### 緒 言

日本では毎年約2万人のAYA (Adolescent and Young Adult) 世代のがんを発症しており、将来の妊娠に備えて妊孕性温存療法を希望する症例が増えている<sup>1)</sup>。妊孕性温存療法は「来自分子どもを授かる可能性を残すために、がん治療前や治療中に配偶子、胚、

性腺組織を凍結保存しておく方法」と定義されており、若年女性の場合は胚凍結・卵子凍結・卵巣組織凍結のいずれかを選択することになる。患者が妊孕性温存療法を希望する場合は、原疾患治療開始前や治療中の限られた期間内で、患者への十分な説明から凍結保存までを速やかに実施する必要がある、これらを円滑に進めるためには、施設内や施設間での診療科同士の緊密な連携が求め

られる。現在、徳島県で妊孕性温存療法を実施しているのは我々の施設のみで、求めに応じて妊孕性温存を希望する患者を院内外から受け入れている。今回、当院における妊孕性温存療法の実施状況を振り返るとともに、施設連携を含めた課題点について検討した。

### 方 法

当院では、性腺毒性のある化学療法および放射線療法を実施するがん疾患および非がん疾患、タモキシフェンの長期内服を行う乳がん症例を対象に妊孕性温存カウンセリングを施行している。今回我々は、2007年1月から2022年12月までに当院で妊孕性温存に関するカウンセリングを実施した60例を対象とし、年度別の紹介症例数、紹介元の内訳、原疾患の内訳、年齢、婚姻状況、産婦人科紹介のタイミングについて検討した。また、カウンセリング後の妊孕性温存療法の実施状況と転帰について検討した。なお、本研究は徳島大学病院臨床研修倫理審査委員会からの承認を得た上で実施した。

### 成 績

年度別の紹介症例数の内訳は、2007年1例、2008～

2010年0例、2011年1例、2012年0例、2013年2例、2014年3例、2015年3例、2016年2例、2017年8例、2018年3例、2019年9例、2020年6例、2021年14例、2022年8例であった(図1)。紹介元の内訳は院内他診療科からの紹介が50例、他施設からの紹介が10例であった(図2-1)。原疾患の内訳は乳がんが37例、血液がんが15例、その他疾患が8例であった(図2-2)。乳がん症例の平均年齢は $35.2 \pm 6.5$ 歳(25歳～44歳)、未婚が18例、既婚が19例であった。血液がん症例の平均年齢は $30.5 \pm 0.5$ 歳(17歳～35歳)、未婚が10例、既婚が5例であった。その他疾患症例の平均年齢は $33.5 \pm 5.2$ 歳(25歳～41歳)、未婚が4例、既婚が4例であった(表1)。産婦人科紹介のタイミングは、乳がん症例では化学療法・ホルモン療法前が31例、ホルモン療法中・化学療法後が6例、血液がん症例では化学療法前が6例、化学療法中が9例、その他疾患症例では化学療法前が8例であった。60例中48例に対して妊孕性温存療法が試みられた。妊孕性温存療法が実施されなかった12例の内訳として、希望なしが6例、適応外が3例、閉経が2例、転居が1例であった(表1)。

乳がん症例37例のうち29例(78.4%)に対して妊孕性

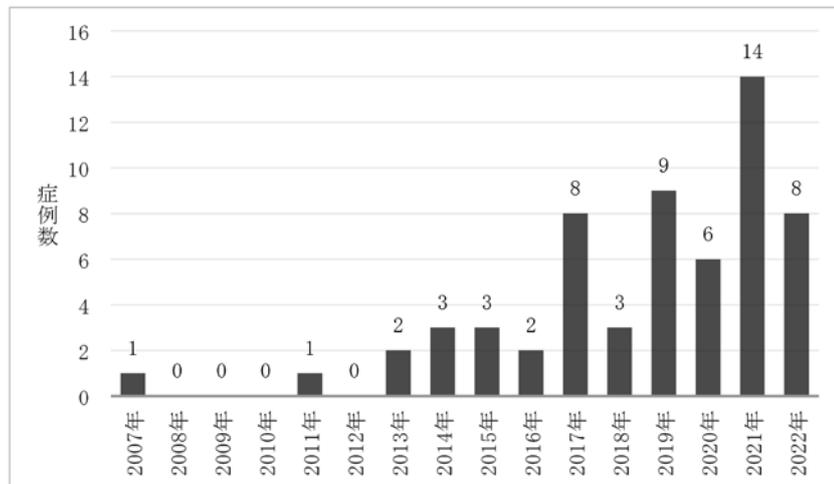


図1 紹介年度別 症例数の内訳

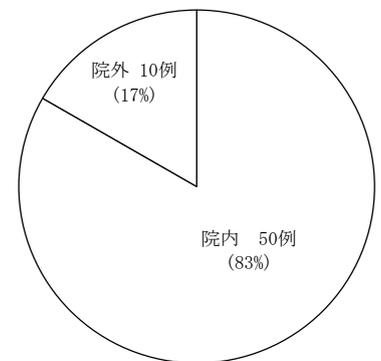


図2-1 紹介元の内訳

表1 原疾患別の患者背景

	乳がん	血液がん	その他
症例数	37例	15例	8例
年齢(平均値±標準偏差)	$35.2 \pm 6.5$	$30.5 \pm 0.5$	$33.5 \pm 5.2$
未婚	18例	10例	4例
既婚	19例	5例	4例
妊孕性温存の試みあり	29例 (78.4%)	13例 (86.7%)	6例 (75%)
妊孕性温存の試みなし	希望なし: 2例 適応外: 3例 閉経: 2例 転居: 1例	希望なし: 2例	希望なし: 2例

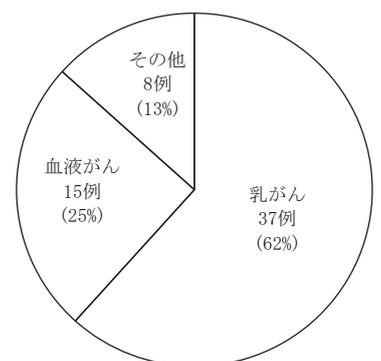


図2-2 原疾患の内訳

温存療法が試みられ、このうち12例で胚凍結、14例で卵子凍結が実施された。1例は経過中の自然妊娠、1例は術前化学療法による卵巣機能低下、1例は胚盤胞未到達のため凍結保存の実施に至らなかった。凍結保存を行った症例のうち8例が原疾患治療後に凍結胚・卵子を用いて妊娠し、このうち6例が分娩に至った（2例が現在妊娠中）（表2）。未使用の21例中18例は現在も原疾患の治療中であった。

血液がん症例15例のうち13例（86.7%）に対して妊孕性温存療法が試みられ、このうち3例で胚凍結、8例で卵子凍結が実施された。2例は化学療法による卵巣機能低下のため、卵巣刺激にて卵胞発育が得られなかった。凍結を行った症例のうち1例が凍結胚を用いて妊娠・分娩に至り、2例は原疾患治療中に死亡した（表3）。

その他疾患症例8例のうち6例（75%）に対して妊孕

性温存療法が試みられ、このうち3例で胚凍結、3例で卵子凍結が実施された。その他疾患の多くは化学療法中に妊孕性温存療法が試みられたが、卵巣機能低下を来している症例は少なく、全例で凍結保存を実施できた。凍結保存を行った症例のうち3例が分娩に至り（表4）、未使用の3例は現在も原疾患の治療中であった。

## 考 案

がん治療の進歩により、がんを克服した患者（がんサバイバー）の数は年々増加している<sup>1)</sup>。これに伴い、医療を提供する側にはがんを克服した後のQOLまで念頭においた対応が求められはじめている。AYA世代のがん患者において、化学療法や放射線治療による妊孕性の低下は将来のQOLを大きく損なう要因となるため、がん治療開始前から妊孕性温存療法について適切な情報提

表2 乳がん患者 治療転帰

症例	年齢	妊娠歴	紹介のタイミング	妊孕性温存療法	転帰
1	42	G0P0	不妊検査中に診断	採卵1回(胚凍結1個)	妊娠・分娩
2	30	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結12個)	妊娠・分娩
3	32	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(胚凍結10個)	妊娠・分娩
4	35	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(胚凍結4個)	妊娠・分娩
5	41	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵2回(胚凍結2個)	妊娠・分娩
6	39	G1P1	化学療法前(手術後)	採卵1回(胚凍結7個)	妊娠・分娩
7	34	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(胚凍結6個)	妊娠中
8	35	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(胚凍結9個)	妊娠中
9	35	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(凍結0個)	-
10	28	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結2個)	凍結中
11	31	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結35個)	凍結中
12	36	G1P1	化学療法前(手術前)	採卵1回(胚凍結9個)	凍結中
13	25	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結5個)	凍結中
14	35	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結5個)	凍結中
15	37	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結6個)	凍結中
16	34	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(胚凍結4個)	凍結中
17	36	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結7個)	凍結中
18	36	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結4個)	凍結中
19	36	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結7個)	凍結中
20	33	G1P1	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結6個)	凍結中
21	40	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(卵子凍結10個)	凍結中
22	34	G1P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(胚凍結4個)	凍結中
23	39	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結3個)	凍結中
24	41	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(卵子凍結2個)	凍結中
25	29	G0P0	化学療法前(手術後)	採卵1回(胚凍結11個)	凍結中
26	44	G0P0	化学療法前(手術前)	採卵1回(胚凍結1個)	凍結中
27	33	G0P0	化学療法中	採卵1回(卵子凍結21個)	凍結中
28	39	G1P0	化学療法後	採卵2回(採卵-移植)	妊娠→IUFD
29	38	G3P0	化学療法後	刺激中止	-

表3 血液がん患者 治療転帰

症例	疾患	年齢	妊娠歴	紹介のタイミング	妊孕性温存療法	転帰
1	CML	23	G0P0	化学療法前	採卵1回(卵子凍結15個)	凍結中
2	ML	19	G0P0	化学療法前	採卵1回(卵子凍結24個)	凍結中
3	RA	30	G0P0	化学療法中	採卵1回(胚凍結5個)	本人希望で廃棄
4	AML	25	G1P0	化学療法中	採卵1回(胚凍結3個)	本人死去で廃棄
5	AML	32	G0P0	化学療法中	採卵1回(採卵0個)	-
6	ALL	25	G0P0	化学療法中	採卵3回(胚凍結3個)	妊娠・分娩
7	AML	26	G0P0	化学療法中	採卵2回(卵子凍結41個)	凍結中
8	AML	17	G0P0	化学療法中	採卵1回(卵子凍結8個)	凍結中
9	AML	35	G0P0	化学療法中	採卵2回(卵子凍結5個)	凍結中
10	AML	35	G0P0	化学療法中	採卵2回(卵子凍結7個)	凍結中
11	AML	18	G0P0	化学療法後	採卵2回(卵子凍結3個)	凍結中
12	ML	24	G0P0	化学療法後	刺激中止	-
13	AML	21	G1P0	化学療法後	採卵1回(卵子凍結5個)	本人死去で廃棄

AML：急性骨髄性白血病、CML：慢性骨髄性白血病、ALL：急性リンパ性白血病、  
RA：再生不良性貧血、ML：悪性リンパ腫

表4 その他疾患患者 治療転帰

症例	疾患	年齢	妊娠歴	紹介のタイミング	妊孕性温存療法	転帰
1	軟部肉腫	41	G2P0	化学療法前	採卵1回(胚凍結3個)	妊娠・分娩
2	多発性硬化症	38	G0P0	化学療法前	採卵1回(胚凍結4個)	妊娠・分娩
3	SLE	35	G0P0	化学療法前	採卵1回(胚凍結7個)	妊娠・分娩
4	軟骨肉腫	32	G1P0	化学療法前	採卵1回(卵子凍結2個)	凍結中
5	軟部腫瘍	25	G0P0	化学療法前	採卵1回(卵子凍結12個)	凍結中
6	滑膜肉腫	30	G0P0	化学療法前	採卵1回(卵子凍結15個)	凍結中

SLE：全身性エリテマトーデス

供を行うことが求められる。これらを円滑に行うためには、がん治療担当医に対する周知徹底と、診療科間および施設間での緊密な連携体制が必要となる。今回の検討から、当院での妊孕性温存カウンセリングの相談件数は年々増加傾向にあるが、当院以外からの紹介が少なく、他のがん診療施設への周知不足がうかがえた。今後は他施設のがん治療医との間で積極的な情報交換を行うとともに、インターネットやパンフレットなどを介して、妊孕性温存に関する知識や公的助成制度の存在を社会全体に啓発する必要があると考えられる。

乳がんは女性が罹患する悪性疾患の中で最多とされ、生殖可能年齢女性の罹患も多く、妊孕性温存療法の対象となりやすい。今回の検討においても、カウンセリングを実施した症例の約60%を乳がん患者が占めていた。乳がんでは手術や放射線治療による局所療法と、化学療法、内分泌療法および分子標的薬などの全身療法を組み合わせた治療が行われるが<sup>2)</sup>、このうち化学療法による卵巣への直接的ダメージや長期内分泌療法に伴う加齢が妊孕性低下の原因となる。一方、乳がんでは手術および

術後治療を行うまでに時間的猶予があるため、治療開始前に十分なカウンセリングを行い、妊孕性が損なわれる前に凍結を実施できる場合が多い。今回の検討においても、大半の症例では化学療法やホルモン療法を始める前に採卵が試みられており、胚・卵子凍結が問題なく実施されていた。ただし、乳がんに対して化学療法施行後に妊孕性温存が実施された場合、採卵数と凍結胚数が低下することが報告されており<sup>3)</sup>、今回の検討においても、化学療法施行後に紹介となったがすでに医原性閉経となっていた症例や妊孕性温存療法を試みた症例の中にも卵胞が発育せず採卵に至らなかった症例を認めた。これらの症例では、シクロフォスファミドとアントラサイクリン系薬剤（エピルビシン）の併用やタキサン系薬剤（ドセタキシル/パクリタキセル）が使用されており、カウンセリングの時点ですでにFSHの上昇や無月経を認めていた。術前化学療法を行う場合は事前に卵巣機能低下のリスクについて十分に説明しておく必要がある。本検討において、妊孕性温存療法を実施した乳がん患者のうち7例が凍結胚を用いて妊娠に至っていた。Garrido

et al.の報告では、挙児が得られるまでの胚移植回数が平均8.2回であったとされているが<sup>4)</sup>、今回妊娠に至った症例では平均5.6個の凍結胚が得られていた。胚凍結は生殖補助医療において有効性・安全性が確立した治療であり、パートナーとの間で合意が得られるのであれば胚凍結を推奨することが望ましい。一方、Cobo et al.の報告によると、凍結卵子を8個使用した場合の累積生児獲得率は35歳以下で40.8%、36歳以上で19.9%と報告されており<sup>5)</sup>、凍結個数から妊娠予後を推測することは困難とされる。これらの情報について、あらかじめ十分説明しておくことが大切である。

急性白血病は15～24歳の女性が罹患する悪性疾患の上位を占めており、他のがん疾患と比較して年齢層も若く未婚者が多いため卵子凍結が選択される場合が多い。本検討において、治療後に凍結卵子が使用された症例はなく、原疾患の治療中に死亡あるいは現在も妊娠可能な状態に至っていない症例が多いと推察される。血液疾患患者では、診療後速やかに治療が開始されることが多く、本検討においても紹介の時点ですでに寛解導入療法が開始または終了している症例が多くを占めていた。ただし、急性骨髄性白血病の寛解導入療法には、卵巣への影響が小さいとされるアントラサイクリン系（イダルビシン/ダウノルビシン）とシタラピンが選択される場合が多く<sup>6) 7)</sup>、本検討においても同薬剤を使用した7例全例において、凍結保存が可能であった。このように、血液がんに対する妊孕性温存療法では、時間的猶予がない中での実施が求められるため、診療科間でのより緊密な連携体制が必要となる。

今回対象とした症例には、膠原病（多発性硬化症、全身性エリテマトーデス）や悪性骨軟部腫瘍が含まれていたが、これら全例において凍結保存が実施されていた。このうち、悪性骨軟部腫瘍はAYA世代に好発し、手術に加えて卵巣毒性が高いアルキル化剤が必要になる場合もあることから<sup>8)</sup>、可能な限り原疾患治療前に妊孕性温存療法を行うことが推奨される。膠原病の症例では妊孕性温存療法前にインターフェロン、ステロイド、免疫抑制剤などが使用されていたが、これらの薬剤について卵巣毒性は報告されておらず、卵巣機能は保たれていたと考えられる。

当院では、妊孕性温存目的に得られた凍結胚・凍結卵子の多くが未使用のまま保管されており、その一部はすでに保存期間が5年を超えていた。マウス卵子をガラス化法で凍結した場合、保存期間が長くなると生存率や受精率が低下するという報告もあり<sup>9)</sup>、卵子の長期凍結保存が使用時の成績に悪影響を及ぼすことが懸念される。

今回の検討から妊孕性温存療法の認知が徐々に広がっていることが確認されたが、がん診療施設との連携強化の必要性が明らかとなった。妊孕性温存療法を実施する

施設は管理体制を徹底するとともに、患者の長期フォローアップやがん治療施設との連携を維持するよう努める必要がある。

## 文 献

- 1) 東尚弘, 奥山絢子, 片野田耕太, 松田智大, 三上春夫. がんの統計. 東京: 公益財団法人がん研究振興財団, 2022; 90-93.
- 2) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2022年版治療編. 東京: 金原出版, 2022.
- 3) Hashimoto T, Nakamura Y, Obata R, Doshida M, Toya M, Takeuchi T, Kyono K. Effects of fertility preservation in patients with breast cancer: a retrospective two-centers study. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 374-379.
- 4) Garrido N, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertil Steril* 2011; 96: 40-46.
- 5) Cobo A, Garcia JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohi J. Oocyte vitrification an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 755-764.
- 6) 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年補訂版. 東京: 金原出版, 2020.
- 7) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-2931.
- 8) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 原発性悪性骨腫瘍診療ガイドライン策定委員会. 原発性悪性骨腫瘍診療ガイドライン 2022. 東京: 南江堂, 2022.
- 9) Yan J, Suzuki J, Xiao Y, Qiao J, Frederick K, Ri C. Effects of duration of cryo-storage of mouse oocytes on cryo-survival, fertilization and embryonic development following vitrification. *J Assist Reprod Genet* 2011; 7: 643-649.

---

### 【連絡先】

山中絵里加  
徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科  
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15  
電話: 088-633-7177 FAX: 088-631-2630  
E-mail: erika.y.0612@gmail.com