

将来の出産をご希望の 女性の方へ



目次

P.03

はじめに
抗がん剤治療に伴う卵巣機能低下について
将来の出産のために妊孕性を温存する方法について

P.04

生殖医療について
卵子凍結の実際の治療の流れ

P.05

卵子の採取(採卵)までの主な流れ
採卵当日の流れ
採卵が終わったあと
卵子凍結費用について
保存期間について
カウンセリングについて
今後凍結した卵子を用いての治療をお考えの方へ
妊娠率、出生児への影響

P.06

卵巣組織凍結について
卵巣組織凍結のメリット
卵巣組織凍結のデメリット
卵巣組織凍結の方法

P.07

当院で卵巣組織凍結を行う場合
卵巣組織凍結の費用
最後に

P.08

付表1 がん治療の内容別の閉経リスク

P.09

付表2 新鮮卵子と凍結卵子を比較した無作為化比較試験のまとめ
付表3 卵巣組織移植後の成績

お問い合わせ窓口

英(はなぶさ)ウィメンズクリニック

〒650-0021

神戸市中央区三宮町1丁目1-2 三宮セントラルビル7階

TEL. 078-392-8723 FAX. 078-392-8718

ホームページ <http://www.hanabusaclinic.com/>

はじめに

近年のがん診療の飛躍的進歩によってがんを克服した患者さんの治療後の生活の質(QOL=quality of life)にも目が向けられるようになってきています。若い患者さんに対するがん治療は、その内容によっては卵巣や精巣などの性腺機能不全をきたしたり、子宮・卵巣・精巣など生殖臓器の喪失により将来子供を持つ事が困難になる事(妊よう性の廃絶)があります。その結果、患者さんはがん治療後に長期にわたるQOLの低下に悩むことがあります。

医療者と患者さんにとって、病気を克服することが最大のゴールであるため、これまではがん治療によるこれらの問題点には目をつぶらざるを得ませんでした。

しかし最近では、医療技術の進歩やデータの蓄積によって一定の制限付きながら、がんの治療を受けたあとに赤ちゃんを生むことのできる可能性(妊孕性)を温存するための治療法も数多く試みられるようになってきています。

これからがんの治療を受ける方、すでに治療が始まっている方へ、現時点で可能な妊孕性温存の方法についてわかりやすく解説いたします。

抗がん剤治療に伴う卵巣機能低下について

治療前の卵巣機能には大きな個人差があります。また抗がん剤治療が卵巣機能に与える影響は、年齢や抗がん剤治療の内容にもより、個人差があります。

化学療法を行った場合、治療開始から2～3か月のうちに卵巣機能が抑制され、月経が見られなくなることがあります。一般に、年齢が高いほど、化学療法によって月経が停止する確率が高くなることが知られています。治療後、月経が再開し自然妊娠する人がいる一方、卵巣機能が回復せずそのまま閉経を迎えてしまう人や、月経が再開しても自然妊娠が困難となる人も少なくありません。(参考:付表1)

将来の出産のために妊孕性を温存する方法について

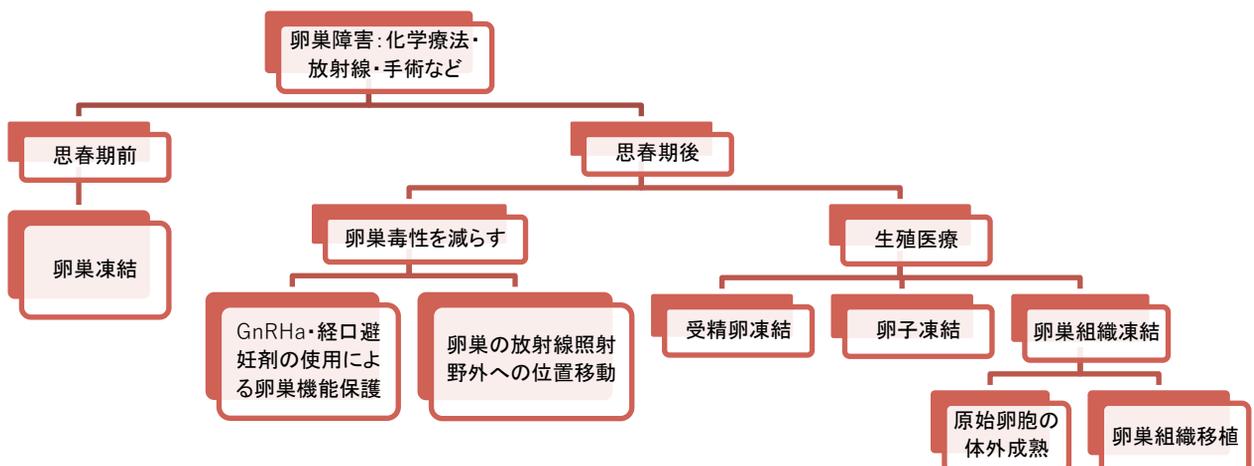
妊孕性温存のための手段としては、いくつかの選択肢があります。

まず、初潮を迎えるまでの思春期前であれば、卵巣組織を凍結する以外には方法がありません。

すでに初潮があった思春期以後であれば、治療中の卵巣への影響を減らすために一時的に卵巣の働きを止める薬剤(GnRHアゴニストや経口避妊剤)を使用することがあります。放射線治療を行う場合は、前もって放射線の当たらない場所へ卵巣を移動させる方法があります。

生殖医療という方法になれば、受精卵凍結、卵子凍結、卵巣凍結という方法があります。受精卵凍結が一般的ですが、パートナーがいらっしゃらない場合には卵子凍結となります。また化学療法まで時間がなく排卵誘発ができない場合には、卵巣凍結という方法もあります。卵巣組織を摘出する際に同時に原始卵胞を取り出して体外培養し、成熟卵にして凍結しておくこともあります。これは、もし卵巣組織に腫瘍細胞が混入していた場合には移植ができなくなるため、そのための保険といったところです。

以下に、妊孕性温存のための手段についてまとめた表を示します。



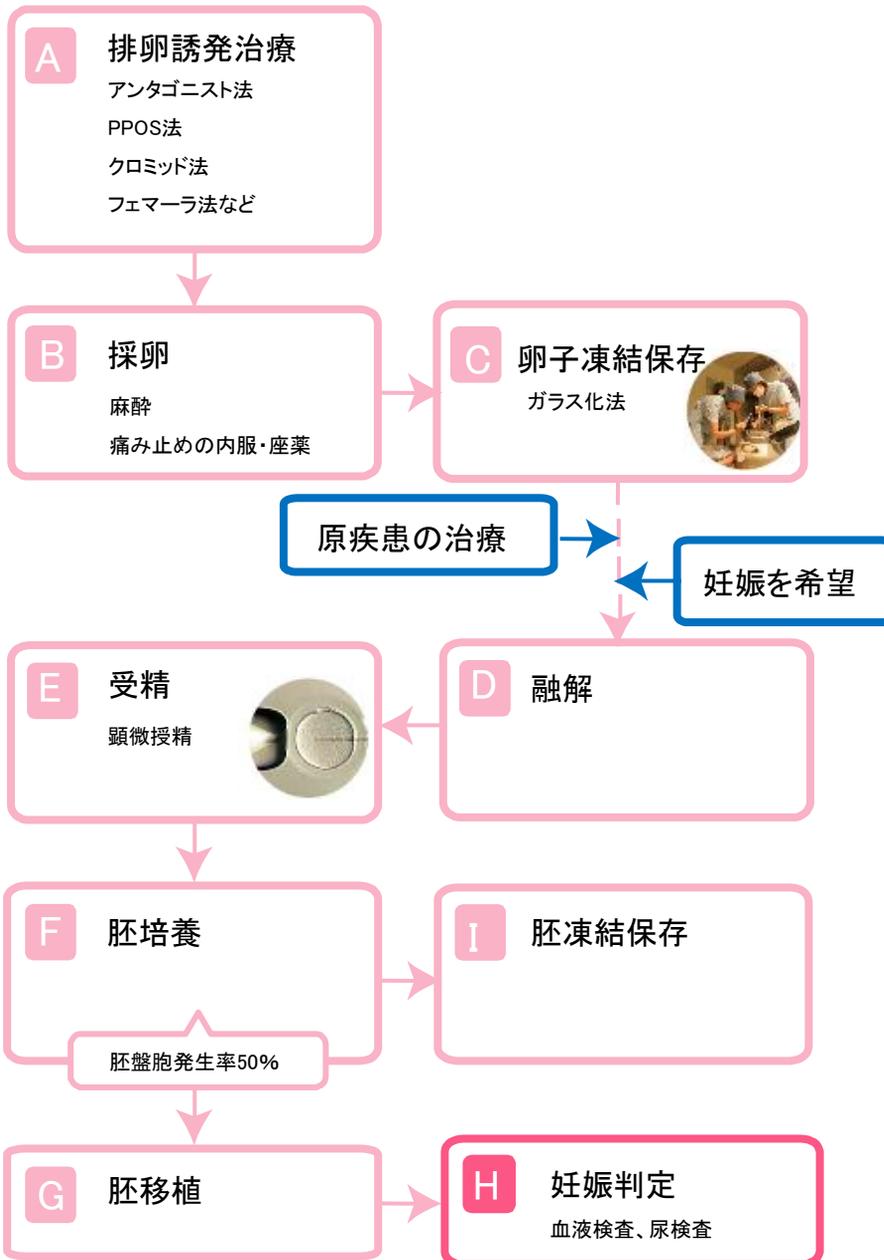
ただし、すべての方法が一般的に行われているわけではありません。卵巣毒性を減らす治療は、効果がないという報告もあり、確実ではありません。また、新しい生殖医療の技術はまだ確立したものではないため、すべての生殖医療機関で提供されているわけではありません。

生殖医療について

生殖医療の基本的な治療の流れは、下記のとおりです：

- ① 受精卵凍結の場合
排卵誘発⇒採卵⇒体外受精⇒受精卵の凍結保存
→→→融解⇒胚移植
- ② 未受精卵（卵子）凍結の場合
排卵誘発⇒採卵⇒未受精卵の凍結保存
→→→融解⇒体外授精⇒胚移植
- ③ 卵巣組織凍結の場合
卵巣組織採取⇒卵巣組織凍結保存
→→→卵巣組織融解⇒卵巣組織移植⇒自然排卵による自然妊娠または卵巣刺激による採卵⇒体外受精

卵子凍結の実際の治療の流れ



* 詳しくは当院体外受精教室テキストをご参照ください

※卵子の採取(採卵)までの主な流れ

女性は月経周期毎に一つの卵子が排出されますが、卵子を採取(採卵)するためには数個成熟した卵子を採り出せるように排卵誘発剤(内服や注射)を使用します。排卵誘発剤の治療をする前には、一般状態やホルモン状態を調べる血液検査を行います。排卵誘発をしているときには卵胞の発育状態を確認するためにエコーや血液検査を行う数回の通院が必要となります。注射のみの場合は自己注射教室を受講していれば自宅での注射が可能となります。排卵誘発剤は卵巣を刺激するために、中には卵巣過剰刺激症候群とって卵巣が過剰に腫れたり、稀ですが腹水や胸水により安静の保持が必要になる場合もあります。

将来の妊娠率を上げるためには複数個の卵子の採取をお勧めしていますので、採卵が数回に及ぶ場合もあります。

※採卵当日の流れ

超音波で卵胞が十分成熟すると卵巣から卵子を取り出します(採卵)。採卵は卵子が少ない場合は痛み止めの座薬を使用しますが、複数ある場合は局所麻酔、静脈麻酔を使用します。麻酔を使用した場合には、麻酔ショックなどの危険を伴う場合があります。採卵時は腹腔内にある卵巣に針を刺すため、稀ですが腹腔内出血を起こし、入院や手術を要したり、術後に感染や発熱を起こし治療を要する場合があります。

採卵は午前中に実施しています。事前の超音波で確認していた卵胞の数と同数の卵子を採卵時に回収できない場合もあります。(採卵時には排卵が起こっていたり、卵巣の位置によっては卵子が取れなかったり、成熟した卵子に成長していなかったりなど)

※採卵が終わったあと

静脈麻酔を使用した後は1時間程度休んで帰院していただきますが、座薬や局所麻酔時は数分間休んでから、医師からの説明後昼頃に帰院できます。卵巣の状態を確認するために、採卵後1週間後くらいに受診をしていただきます。採卵時に取り出した卵子は凍結後、大切に保存されます。

※卵子凍結費用について

採卵費用 77,000円(税込)

初回凍結費用(一年間) 77,000円(税込)

・診察代、注射代、検査代、採卵時麻酔代は別に必要です

※保存期間について

凍結した卵子の保管期限はご本人の生殖可能年齢を過ぎるまで(当院では50歳まで)です。この期間を過ぎた場合、通知のうえで破棄を行うことがあります。また、凍結に同意された方の破棄の意思があった場合やご本人が死亡した場合は直ちに破棄をします。

卵子凍結保存期間は一年毎の更新となるため、更新前に申請が必要です。

(一年毎、22,000円/年(税込)となります。)

※カウンセリングについて

当クリニックでは、看護師による看護師カウンセリング、遺伝カウンセラーによる生殖遺伝カウンセリング、臨床心理士により心理カウンセリングを実施しています。相談を希望する場合にはご利用ください。いずれも事前の予約が必要です。

※今後凍結した卵子を用いての治療をお考えの方へ

凍結された卵子は、原疾患の主治医より妊娠許可が出ていれば、必要時に融解をして顕微授精を行い、受精した胚は移植可能となります。融解希望前には相談にいらしてください。融解する時期はご希望の時期があると思われませんが、妊娠可能年齢や妊娠に伴う合併症、育児の年齢のことを考え適切な時期にしてくださいをお勧めします。

※妊娠率、出生児への影響

成熟した卵子は凍結時の物理的影響を受けやすく、融解時に必ず元通りの状態になるとは限りません。融解時の卵子生存率は90%前後で受精卵と比較して低いといわれています。精子と受精させた場合の受精率は75%前後で、融解卵子あたりの臨床妊娠率は5%前後といわれています。(付表2参照)

この妊娠率は技術の進歩とともに上昇してきています。

奇形児を出産する確率は自然妊娠と同様とされていますが、流産率は高い傾向にあります。

※本法の実施が原疾患の予後に影響を及ぼす可能性

排卵誘発剤使用に伴い女性ホルモンが上昇します。原疾患の種類によっては、女性ホルモンの感受性が高いものもあり、女性ホルモンの上昇が原疾患に与える影響は十分には解明されていません。女性ホルモンを低下させるお薬を併用することもあります。

卵巣組織凍結について

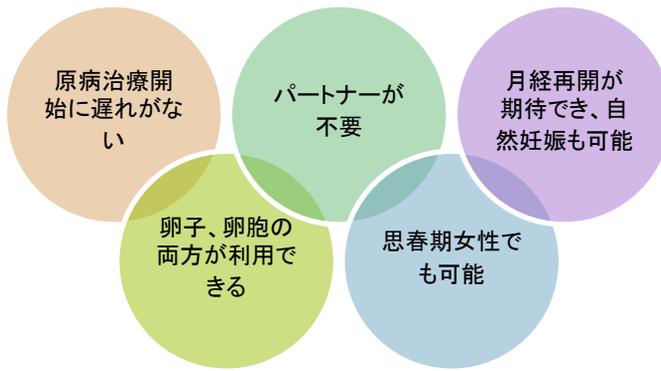
卵巣組織凍結保存は、抗がん剤による化学療法やホルモン療法、放射線療法を遅らせることができない患者さんにとって有効な治療法で、手術（主に腹腔鏡という内視鏡による手術）によって卵巣（片側あるいは一部）を取り出し、妊孕性に対して悪影響を及ぼさずがんの治療が終わったのちに体内へ卵巣組織を戻すという、新しい妊孕性温存療法です。

しかしながら、新しい治療方法のため、その有効性や安全性に関して未知な点も少なくない事から、卵巣組織凍結保存は2013年に米国臨床腫瘍学会より示された新ガイドラインにおいても未だ“試験的な治療方法”とされており、現時点では採卵行為ができない、小児から思春期までの患者さんのみに適応であると考えられています。

卵巣組織凍結保存の歴史はまだ浅く、2004年に最初の出産例が報告された後、現在までに約141例の報告があり、卵巣組織移植後の妊娠率は約38%で（付表3参照）、その有効性に注目が集まっております。

日本においても、日本産科婦人科学会から医療行為として認める必要があるという見解が出されています。

卵巣組織凍結のメリット



卵巣組織凍結のデメリット

一方、大きなデメリットとして凍結した卵巣組織に微小残存癌病巣（MRD: Minimal Residual Disease）が混入する危険性が指摘されています。つまり凍結保存した卵巣組織にがん細胞の転移があり、卵巣組織を移植したことによって病気が再発する危険性があるということです。特に白血病や卵巣癌などではがん細胞混入のリスクが高いため、卵巣組織凍結および移植は推奨されておられません。

卵巣組織凍結の方法

腹腔鏡にて卵巣を摘出し、原始卵胞が卵巣の表面の浅い部分に存在するためその部分を薄くはぎ取り、細切したシート状に凍結保存します。超急速ガラス化法を用いて液体窒素下に保存し、原病疾患の治癒後に再度腹腔鏡にて卵巣表面に移植をします。シート状にすることで、再移植の際の卵巣組織の取り回しが容易となり、何度も移植できます。というのは、この卵巣組織は平均4-5年しか機能しないためです。



当院で卵巣組織凍結を行う場合

当院では腹腔鏡手術を行うことができませんので、ご希望の際には原疾患の主治医と相談していただき、原疾患の治療を行う病院にて卵巣を摘出し、当院スタッフが受け取りに伺います。その後、当院の培養室の液体窒素タンク内で保管を行います。移植を希望された時には摘出した時と同じ病院、もしくはその他の手術可能な病院で移植手術を行います。

卵巣組織凍結の費用

当院での凍結・保管費用は卵子凍結と同様です。手術費用は保険適応でないため、手術を受ける病院が設定した料金になります。

最後に

がんの治療は精神的にも肉体的にも大変な負担と思われれます。「がんを克服し、いつか赤ちゃんを産みたい」とお考えの女性の将来の出産に対する不安が少しでも軽減され、安心してがんの治療に取り組んでいただけるようになれば嬉しく思います。

英ウイメンズクリニックでは、最高のハード、ソフトを駆使して皆様の治療をサポートします。また、医師、看護師、胚培養士、その他スタッフ一同、日々研鑽しております。

全ての患者様に良い結果を得ていただけるよう精一杯努力する所存です。

付表1 がん治療の内容別の閉経リスク (米国臨床腫瘍学会 2013)

| リスク | がん治療の内容 | 患者と用量因子 | 対象疾患 |
|------------------------|--|--|---|
| 高リスク (> 70%閉経) | アルキル化剤を含む移植前処置 + 全身放射線照射 | | 白血病、リンパ腫、骨髄腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞種、絨毛がんに対する造血幹細胞移植前の治療 |
| | アルキル化剤 + 骨盤放射線照射 | | 肉腫、卵巣がん |
| | シクロフォスファミド | 5 g/m ² in age > 40 7.5 g/m ² in age < 20 | 多発がん: 乳がん、非ホジキンリンパ腫、造血幹細胞移植前 |
| | プロカルバジンを含むレジメン MOPP・BEACOPP | > 3 cycles > 6 cycles | ホジキンリンパ腫 |
| | テモゾロミドやカルムスチン (BCNU) を含むレジメン + 頭蓋放射線照射 | | 脳腫瘍 |
| | 全腹部もしくは骨盤への放射線照射 | 成人 > 6 Gy 思春期後 > 10 Gy 思春期前 > 15 Gy | ウィルムス腫瘍、神経芽細胞種、肉腫、ホジキンリンパ腫、卵巣がん |
| | 移植前処置の全身放射線照射 | | 造血幹細胞移植 |
| | 頭蓋への放射線照射 | > 40 Gy | 脳腫瘍 |
| 中間リスク (30-70%閉経) | シクロフォスファミド | 5 g/m ² in age 30-40 | 多発がん、乳がん |
| | 乳がんへのAC | 4cycle in age < 40 | 乳がん |
| | FOLFOX4 | | 大腸がん |
| | シスプラチンを含むレジメン | | 子宮頸がん |
| | 全腹部もしくは骨盤照射 | 思春期後 5-10 Gy 思春期前 10-15 Gy | ウィルムス腫瘍、神経芽細胞種、脊椎腫瘍、脳腫瘍、再発急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫 |
| 低リスク (閉経のリスクは30%未満) | 非アルキル化剤を含むレジメン (ABVD, CHOP, COP; 白血病への多剤併用療法) | | ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病 |
| | シクロフォスファミドを含む乳がんに対するレジメン (CMF, CEF, CAF) | Age < 30 | 乳がん |
| | アントラサイクリン系 + シタラビン | | 急性骨髄性白血病 |
| ほとんどリスクはない | ビンクリスチンを含む多剤併用療法 | | 白血病、リンパ腫、乳がん、肺がん |
| | 放射性ヨード | | 甲状腺がん |
| リスクが不明 | モノクローナル抗体 (* Bevacizumab (アバスタチン), Cetuximab (アベタックス), Trastuzumab (ハーセプチン)) | | 大腸がん、非小細胞肺がん、頭頸部がん、乳がん |
| | チロシンキナーゼ阻害剤 (Erlotinib (タルセバ), Imatinib (グリヘック)) | | 非小細胞肺がん、膵臓がん、慢性骨髄性白血病、GIST |

付表2 新鮮卵子と凍結卵子を比較した無作為化比較試験のまとめ

(アメリカ生殖医学会、Fertility and Sterility 2013)

| | | Cobo 2008 | Cobo 2010 | Rienzi 2010 | Parmegiani 2011 |
|--------------------|----|-----------|-----------|------------------------|------------------------|
| 母体 | | 卵子ドナー | 卵子ドナー | 6個以上の卵子が得られた43歳未満の不妊患者 | 5個以上の卵子が得られた42歳未満の不妊患者 |
| 採卵時の平均年齢 | | 26 | 26 | 35 | 35 |
| 融解時卵子生存率 (凍結卵子) | | 96.9% | 92.5% | 96.8% | 89.9% |
| 受精率 | 凍結 | 76.3% | 74% | 79.2% | 71% |
| | 新鮮 | 82.2% | 73% | 83.3% | 72.6% |
| 移植あたり臨床妊娠率 | 凍結 | 60.8% | 55.4% | 38.5% | 35.5% |
| | 新鮮 | 100% | 55.6% | 43.5% | 13.3% |
| 融解卵子1個あたり 臨床妊娠率 | | 6.1% | 4.5% | 12% | 6.5% |

付表3 卵巣組織移植後の成績

| | 患者数 | 妊娠 | 出産 | 流産率 |
|-------|-----|----------|---------|---------|
| 自然妊娠 | 176 | 67(40%) | 52(30%) | 18(10%) |
| ART妊娠 | 109 | 39(36%) | 23(21%) | 20(18%) |
| 合計 | 285 | 106(38%) | 75(26%) | 38(13%) |

Dolmans et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading centers *Fertil Steril* 2021.