

小児・AYA世代のがん治療と妊孕性温存療法

順天堂大学医学部附属順天堂医院 産婦人科 リプロダクションセンター
岡田由貴子

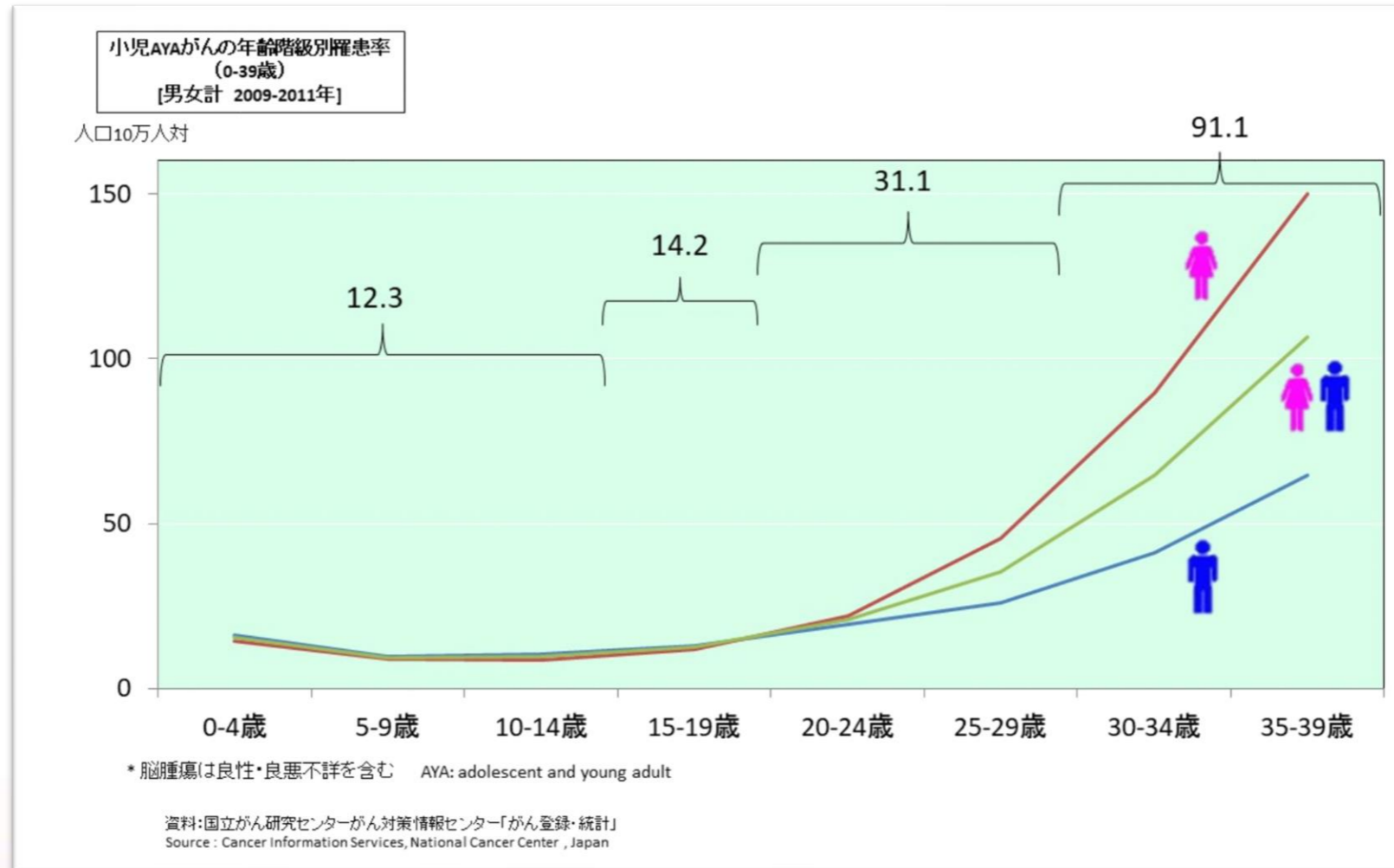
妊孕(にんよう)性温存療法とは？



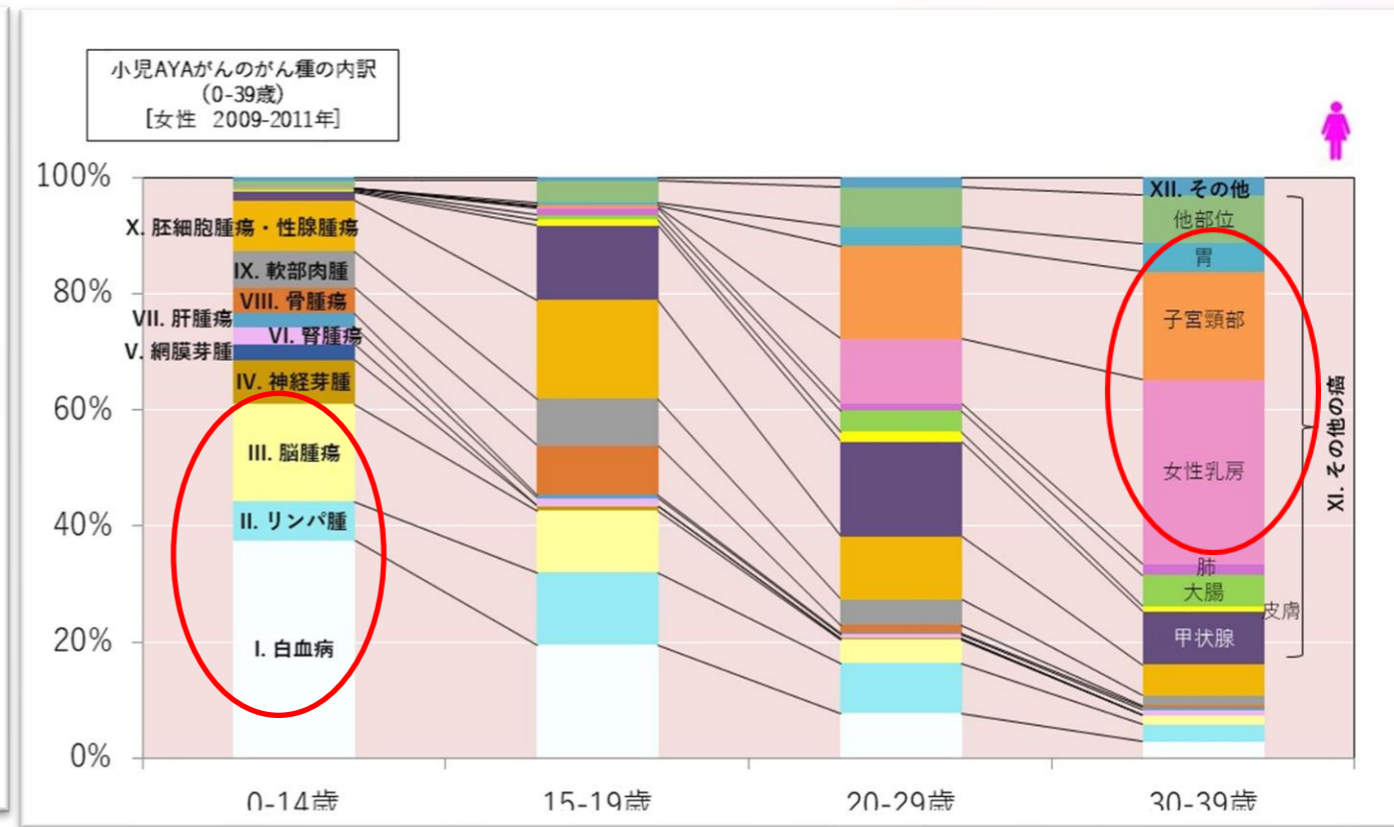
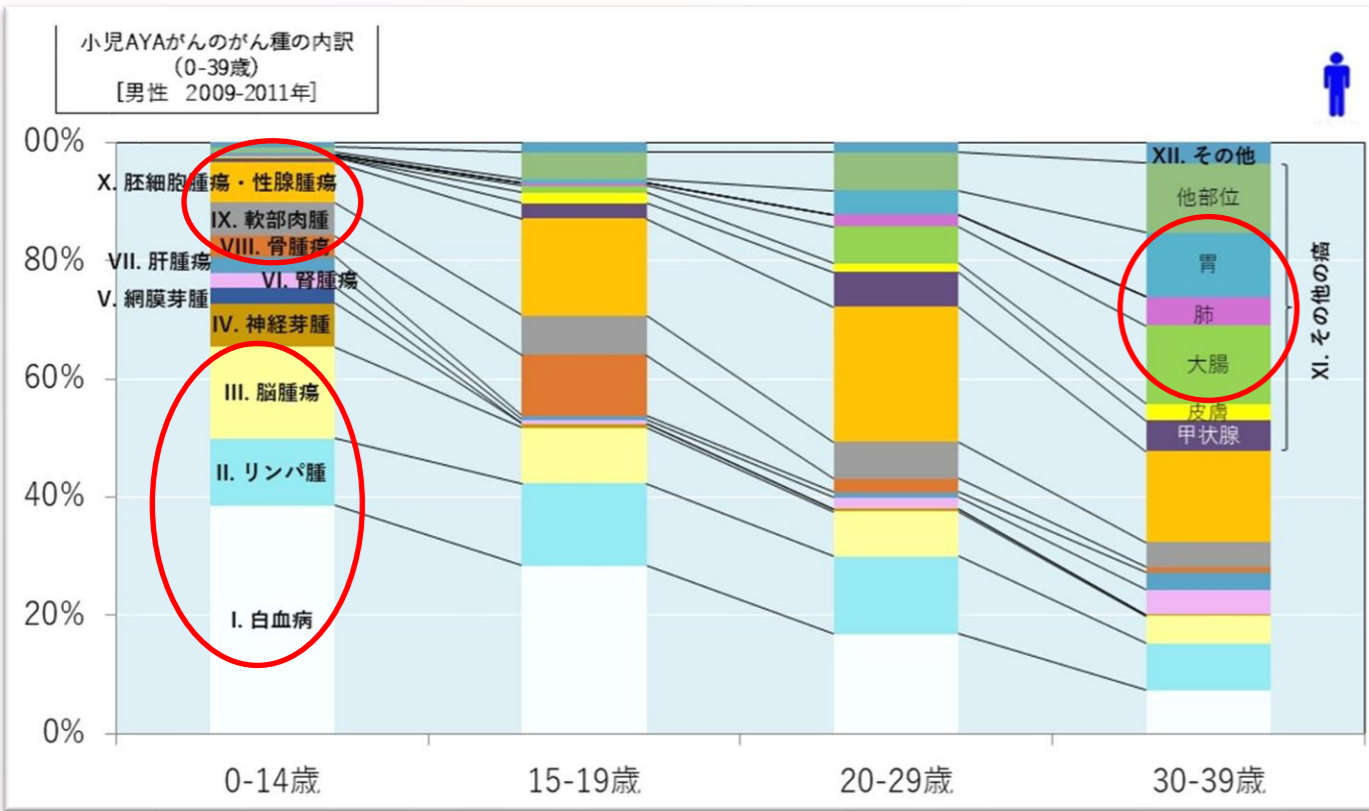
- がん治療での、抗がん剤治療や放射線療法が、卵巣や精巣に作用した場合、妊娠するための力(妊孕性)の低下＝不妊 となることがある。
- 将来、がん治療などに伴って不妊となる可能性が高い方が、妊娠するための機能を保つ目的で行う治療を「妊孕性温存療法」とよぶ。
- 将来子供をもつ、そのために妊孕性温存療法を受けるという選択肢についてがん治療開始前に説明し、専門家に相談する機会をもつことが推奨されている。

小児・AYA世代がんの罹患率

- 小児がんは一般的に0～14歳のがんを指す。
- AYA世代 (adolescent and young adult; 思春期・若年成人) は15歳から20歳代、30歳代を指すことが多い。(ここでは15～39歳とする)



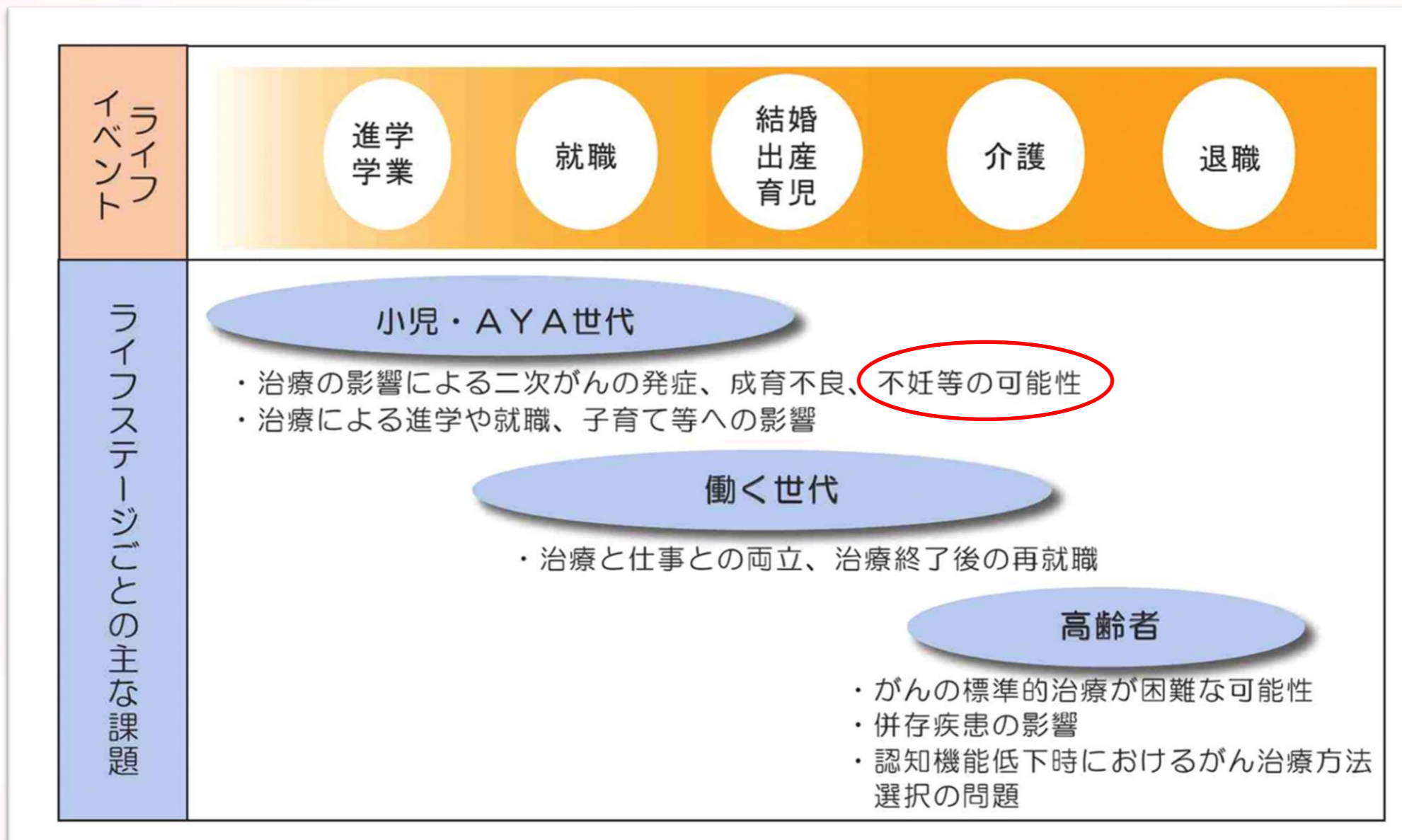
小児・AYA世代のがん腫の内訳の変化



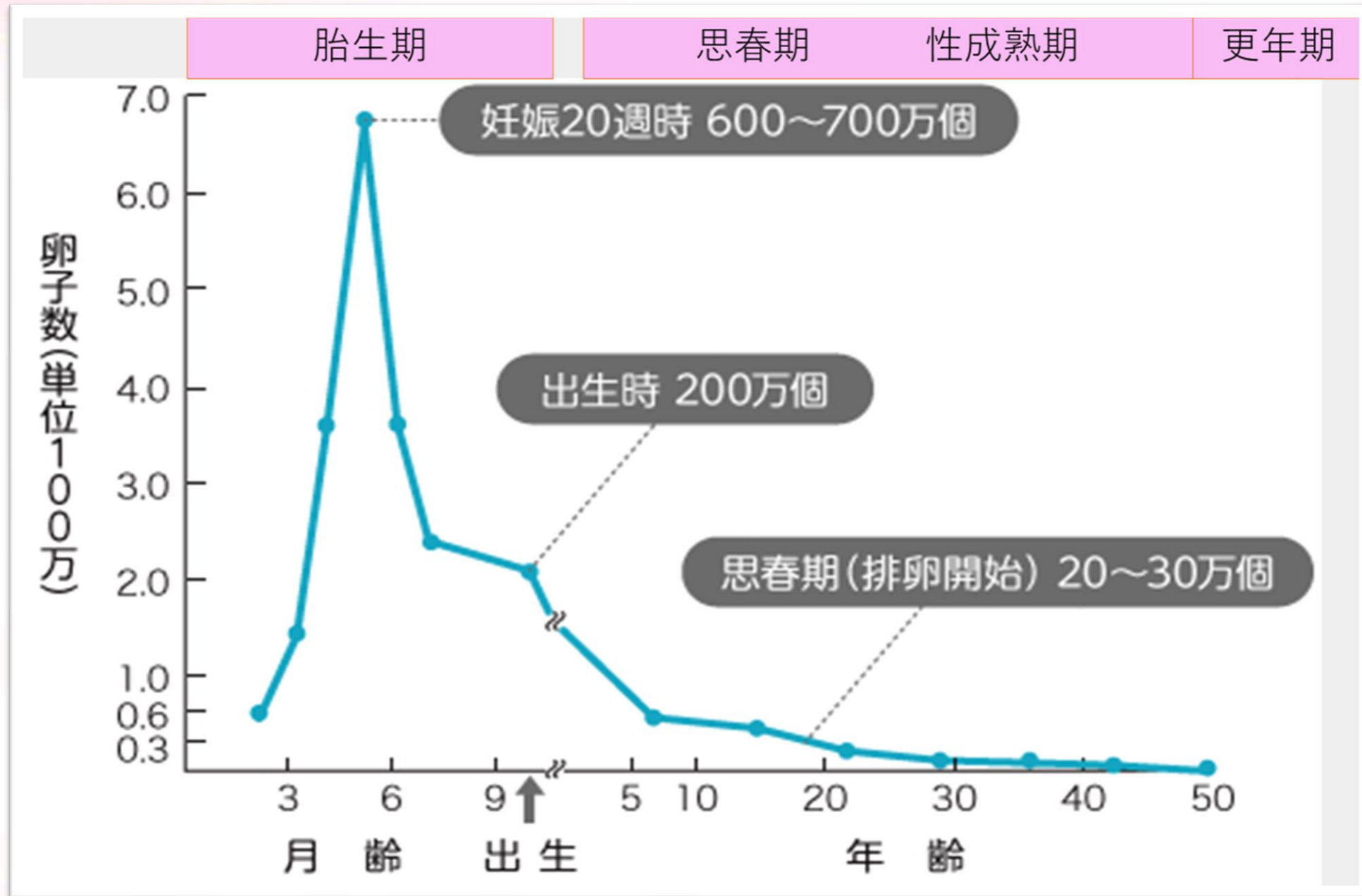
男性: 小児期は白血病・リンパ腫、脳腫瘍の順で多く、性腺腫瘍・骨腫瘍が増加し、30歳以降では、消化器がん、肺がんが増加する。

女性: 小児期は白血病・リンパ腫、脳腫瘍の順が多いが、年齢とともに乳がん、子宮頸がんが増加し、その変化が大きい。

ライフステージに応じたがん対策 ～ライフステージごとの特徴・課題～

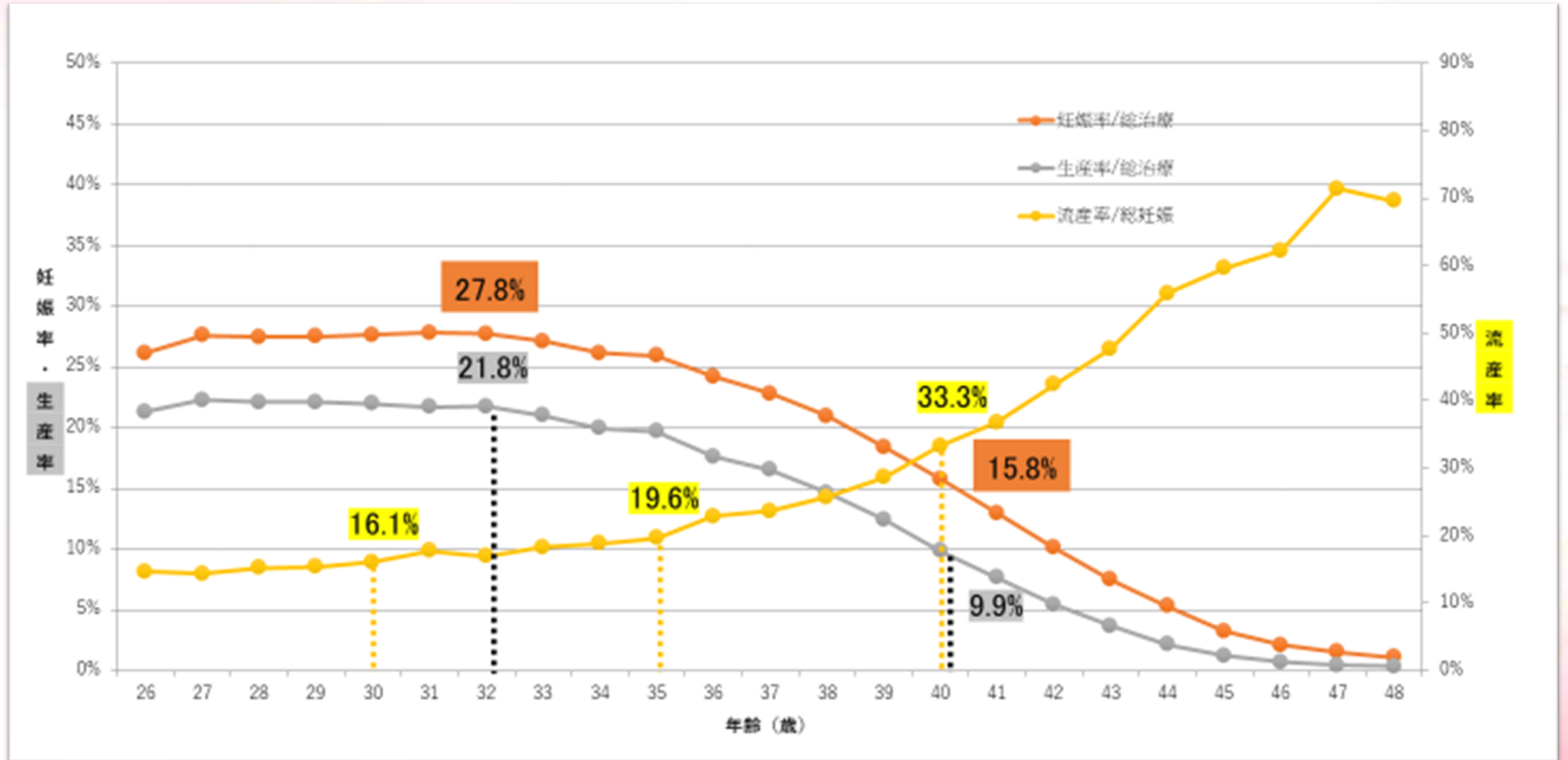


卵子の数の変化



ヒト卵子数の年齢による推移

生殖補助医療(ART)による妊娠率・生産率・流産率



本日の内容

1. 性別・年齢別の妊孕性温存療法
2. 東京都若年がん患者等生殖機能温存治療助成事業
3. 妊孕性温存の実際(当院の治療成績)
4. 妊孕性温存療法を希望する場合の当院での手順

挙児希望を有するがん患者に対して、どのような妊孕性に関連する情報を提供すべきか？

1. がん治療医は、**何よりもがん治療を最優先**とする。
2. がん治療医は、がん治療によって生殖可能年齢内に不妊となる可能性及びそれに関する情報を患者に伝える。
3. 挙児希望がある場合、がん治療医は**可能な限り早期に**生殖医療を専門とする医師を紹介する。
4. がん治療医は、生殖医療を専門とする医師との**密な医療連携**のもと、妊孕性温存療法の有無やその時期を考慮する。





がん治療別の性腺機能への影響(女性)



卵巣・骨盤臓器に対する手術

- 化学療法や放射線治療を併用しない場合であっても、卵胞数を減少させ、性ホルモン産生能を低下させ卵巣機能不全を生じる可能性がある

化学療法

- 卵胞発育を障害し、一時的な無月経をきたすことが多いが、回復するものも多い。
- 卵巣への毒性が高い、シクロフォスファミド、ブスルファンなどのアルキル化薬、シスプラチンなどの白金製剤は、卵子数を減少させ、総使用量の増加により、永続的な卵子消失、ホルモン産生能低下を生じる。

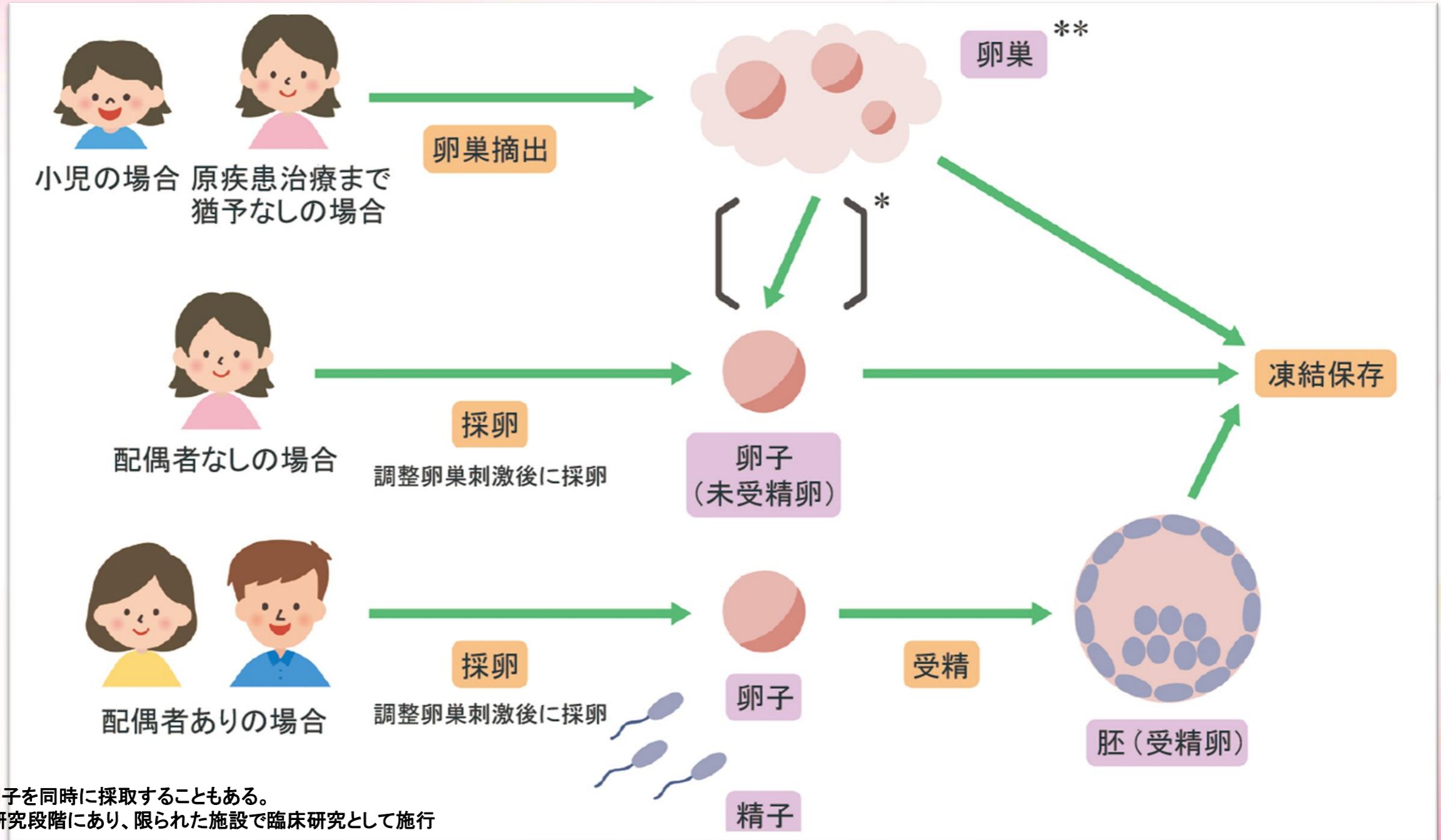
放射線照射

- 卵巣への照射は、卵子数を減少させ、卵巣機能低下を起こし、総照射線量の増加により永続的な卵子消失、ホルモン産生能低下を生じる。
- 視床下部・下垂体への照射により、ゴナドトロピン分泌能を障害し、排卵障害を起こすことがある。

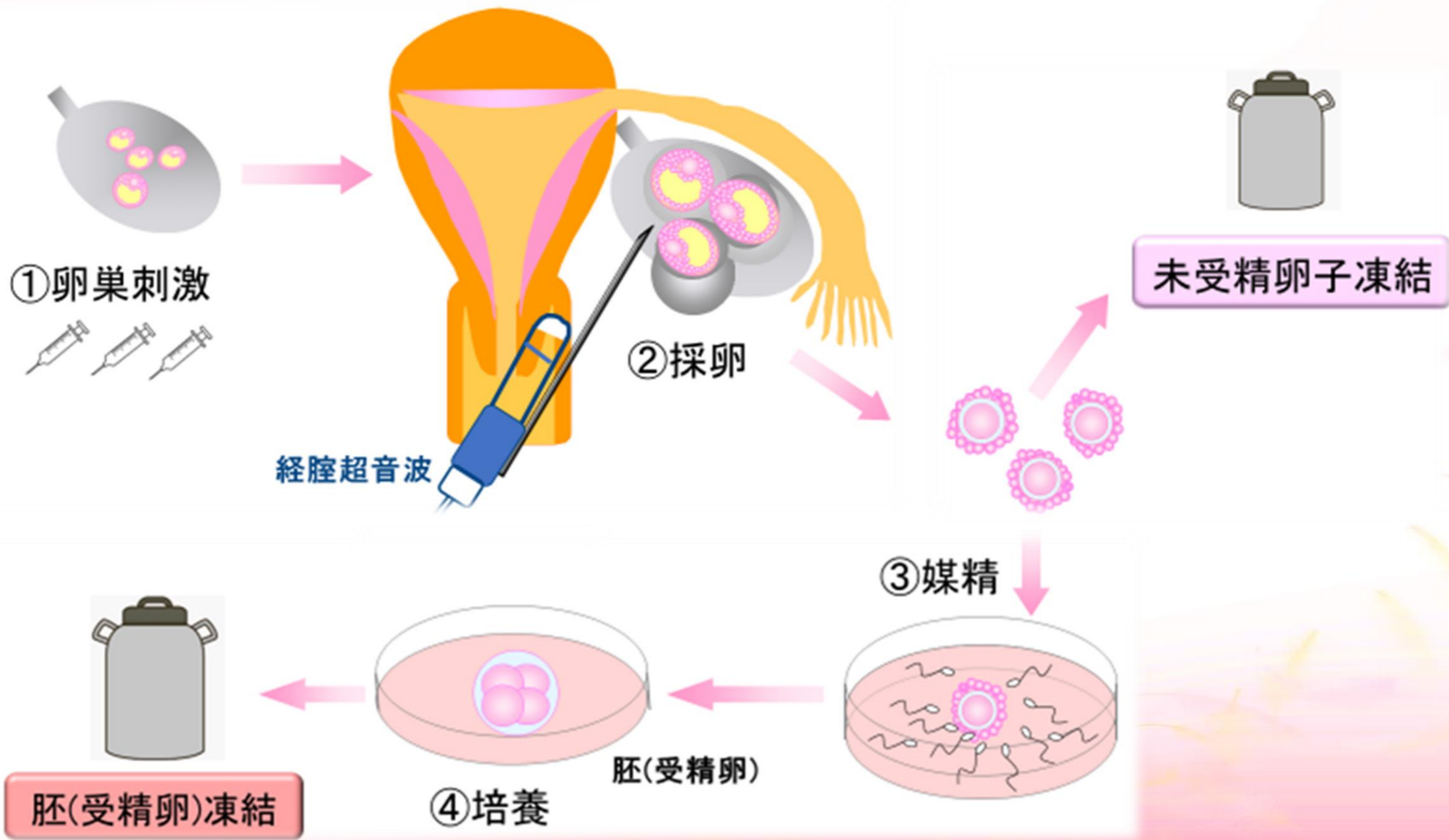
化学療法および放射線療法による性腺毒性のリスク分類(女性) ASCO2013

リスク	治療	疾患
高リスク (70%以上が治療後無月経となる)	アルキル化剤(ブスルファン、カルムスチン、シクロホスファミド、イホスファミドなど) + 全身照射 / 骨盤照射	白血病に対する造血幹細胞移植、リンパ腫、骨髄腫、ユーイング肉腫、神経が細胞腫、絨毛がん、肉腫、卵巣がん
	シクロホスファミド(40歳以上で5g/m ² 以上、20歳未満で7.5g/m ² 以上)	多発がん、乳がん、非ホジキンリンパ腫、造血幹細胞移植
	プロカルバジンを含む治療(MOPP, BEACOPP)	ホジキンリンパ腫
	テモゾロミドまたはカルムスチンを含む治療 + 頭蓋照射	脳腫瘍
	全腹部あるいは骨盤照射(6-10Gy以上)	ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫など
	全身照射、頭蓋照射(40Gy以上)	造血幹細胞移植、脳腫瘍
中間リスク (30~70%が治療後無月経となる)	シクロホスファミド(30~40歳で5g/m ²)	多発がん、乳がん
	乳がんに対するAC療法	乳がん
	ベバシズマブ(アバスチン)など	大腸がん、非小細胞肺がん、頭頸部がん、乳がん
	FOLFOX4	大腸がん
	シスプラチンを含む治療	子宮頸がんなど
	腹部、骨盤照射(5~10Gy)	ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、脊髄腫瘍、脳腫瘍、急性リンパ性白血病の再発、非ホジキンリンパ腫の再発
低リスク (30%未満が治療後無月経になる)	アルキル化剤以外もしくは少量のアルキル化剤(ABVD, CHOP, COP, 白血病の初回治療)	ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病
	シクロホスファミドを含む治療(30歳未満でのCMF, CEF, CAFなど)	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
リスクなし	ビンクリスチンを用いた治療	白血病、リンパ腫、乳がん、肺がん
	放射性ヨウ素	甲状腺がん
リスク不明	モノクローナル抗体: セツキシマブ(アービタックス)、トラスツズマブ(ハーセプチン)など	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薬: エルロチニブ(タルセバ)、イマチニブ(グリベック)など	非小細胞肺がん、膵臓がん、慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍

挙児希望を有する女性がん患者に対してどのような生殖補助医療が勧められるか？



未受精卵子・胚(受精卵)凍結の治療の流れ



年齢別の凍結卵子数と生児獲得率の相関

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

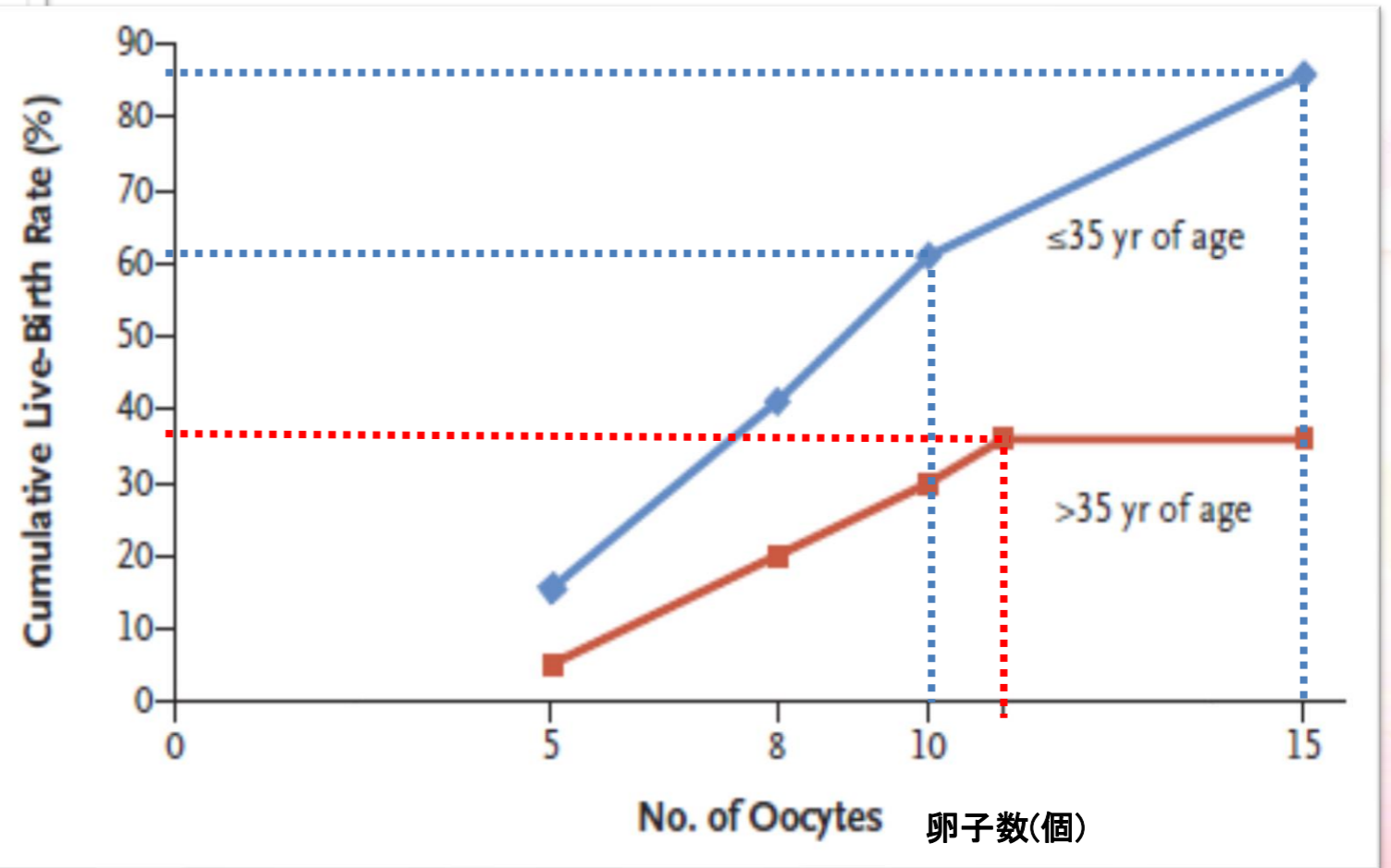
REVIEW ARTICLE

Edward W. Campion, M.D., *Editor*

Fertility Preservation in Women

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., and Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.

累積妊娠率 (%)



- 生児獲得のためには多くの卵子凍結が必要
- 妊孕性温存療法は100%妊娠を保証するものではない

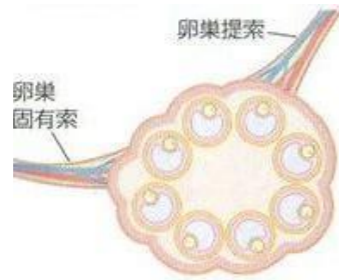
卵巣刺激・採卵の合併症

卵巣過剰刺激症候群(OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome)

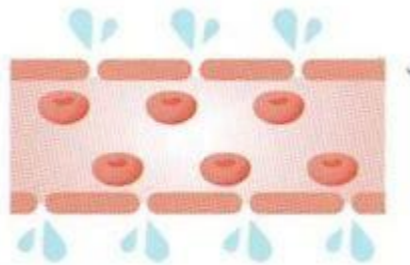
排卵誘発剤により発症する医原性疾患であり、多数の卵胞が発育・排卵し、卵巣腫大、胸腹水の貯留、血液濃縮などをきたす病態

病態

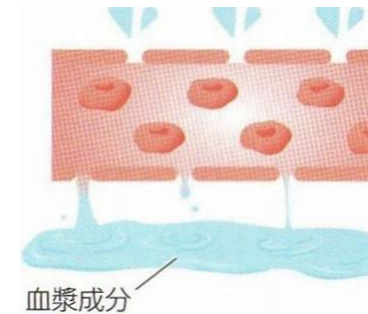
卵巣腫大



血管透過性の亢進



血漿成分の漏出



卵巣茎捻転、胸腹水の貯留、血液濃縮、腎血流量低下

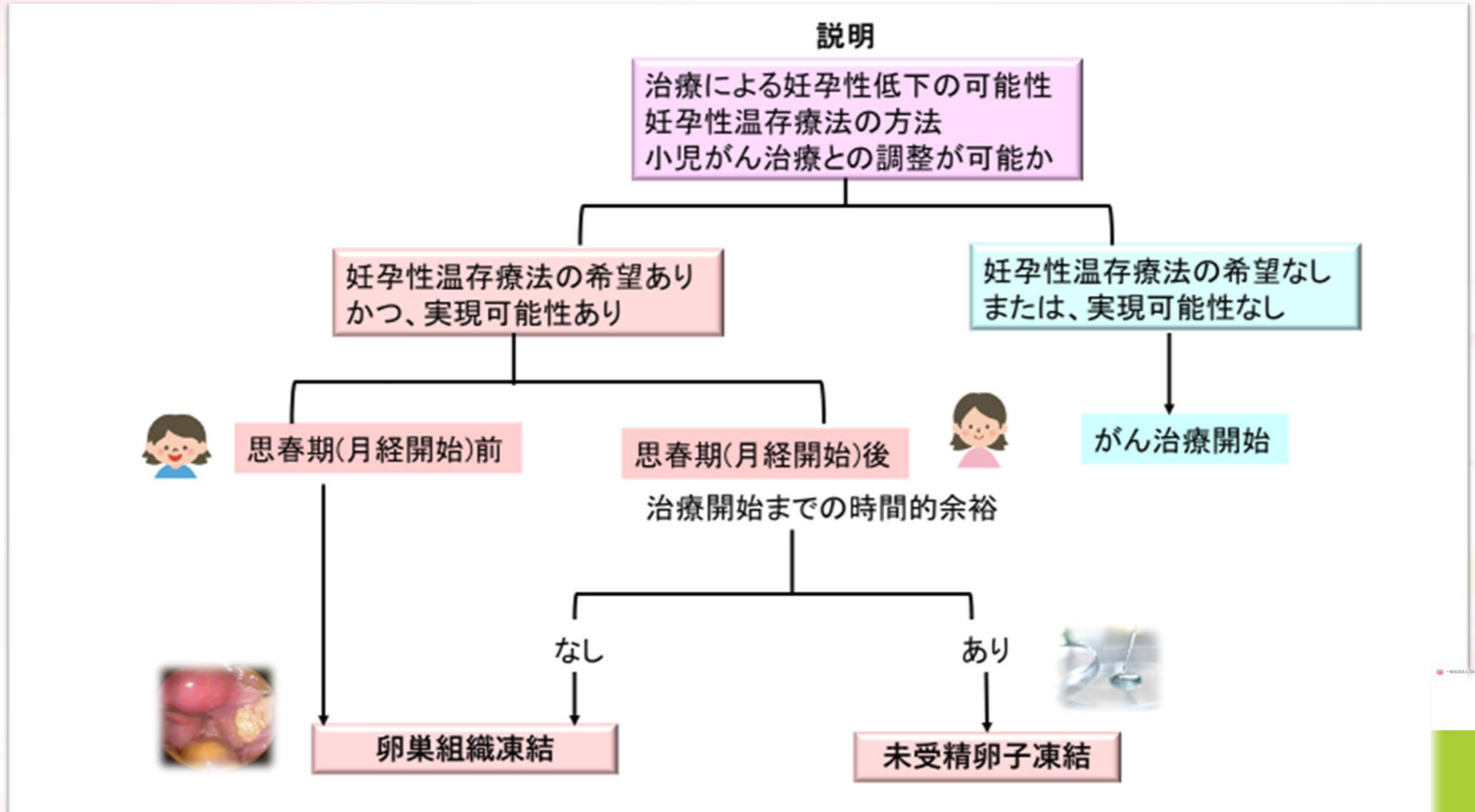


症状

急性腹症、呼吸困難、腹部膨満感、悪心・嘔吐、血栓症、急性腎不全

リスク因子は若年(35歳以下)、卵巣予備能が高いことであり、妊孕性温存療法におけるOHSSのリスクは一般体外受精患者に比して高い

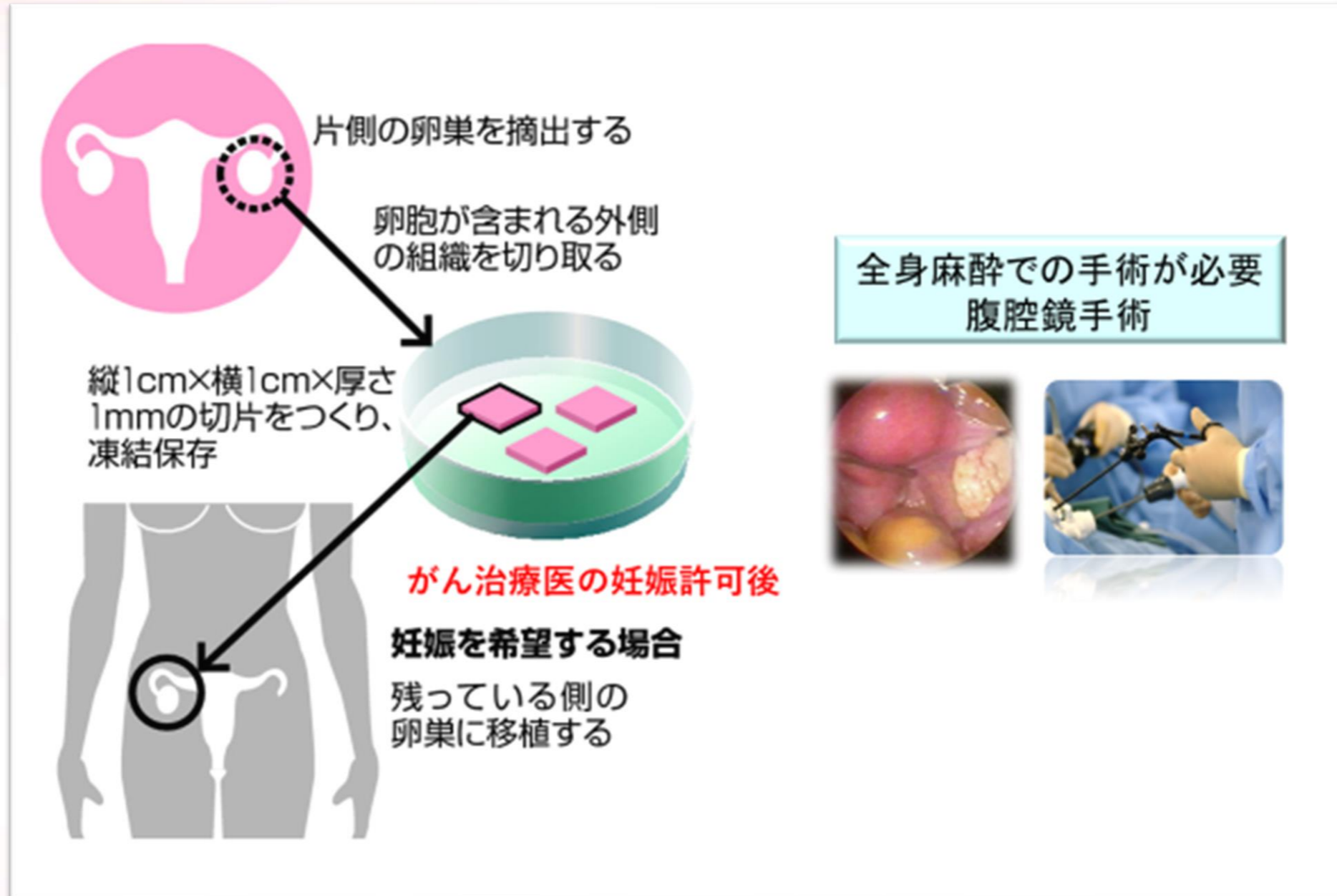
小児がん患者における妊孕性温存療法アルゴリズム(女児)



小児がん患者の治療後の妊娠・分娩について、必要な情報について説明



卵巣組織凍結の保存と移植



現在は研究段階にあり、倫理委員会の審査を受けた限られた施設で臨床研究として施行

卵巣組織凍結の課題

MRD(minimal residual disease)の可能性

卵巣組織の患者への自己移植において移植する組織に腫瘍が含まれていること

- これまでに腫瘍細胞の再移入による再発を認めた症例は報告されておらず、悪性腫瘍の種類や進行期を考慮すれば安全に施行できる可能性が高い。
- 卵巣組織凍結の適応疾患: ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、乳がんなど
- 凍結卵巣組織の融解・移植にあたっては、患者への十分な情報提供と共に、移植組織中の腫瘍細胞の有無の評価が必要

Rosendahl M, et al: J Assist Reprod Genet. 2013

- 近年、白血病患者のMRDについての新しい知見が報告され、適応が拡大

*Meirow D, et al: Fertil Steril 2016
Greve t, et al: Blood 2012*



女性がん患者の妊孕性温存療法



	胚(受精卵)凍結	未受精卵子凍結	卵巣組織凍結
対象となる 主な疾患	白血病、乳がん、リンパ腫、消化器がん、 悪性黒色腫、胚細胞腫瘍、脳腫瘍、肉腫など		乳がん、リンパ腫など (自己移植を考慮する場合)
対象年齢*	16-45歳	16-40歳	制限なし
婚姻	既婚	未婚	未婚、既婚
治療期間	2-8週間	2-8週間	1-2週間
融解後生存率	95-99%以上	90%以上	90%以上?
分娩例	多数	6000例以上	60例以上
特徴 問題点	胚あたり妊娠率 30-35%	卵子あたり妊娠率 4.5-12%	多量の卵母細胞を凍結できる 微小残存病変の可能性

* 対象年齢は施設により異なる



がん治療別の性腺機能への影響(男性)



精巣に対する手術

- 化学療法や放射線治療を併用しない場合であっても、精子形成、性ホルモン産生、精子の輸送に影響し、精巣機能不全を生じる可能性がある。

化学療法

- シクロフォスファミド、ブスルファンなどのアルキル化薬は、精原細胞数を減少させ、総使用量の増加により、永続的な造精機能障害を生じる。

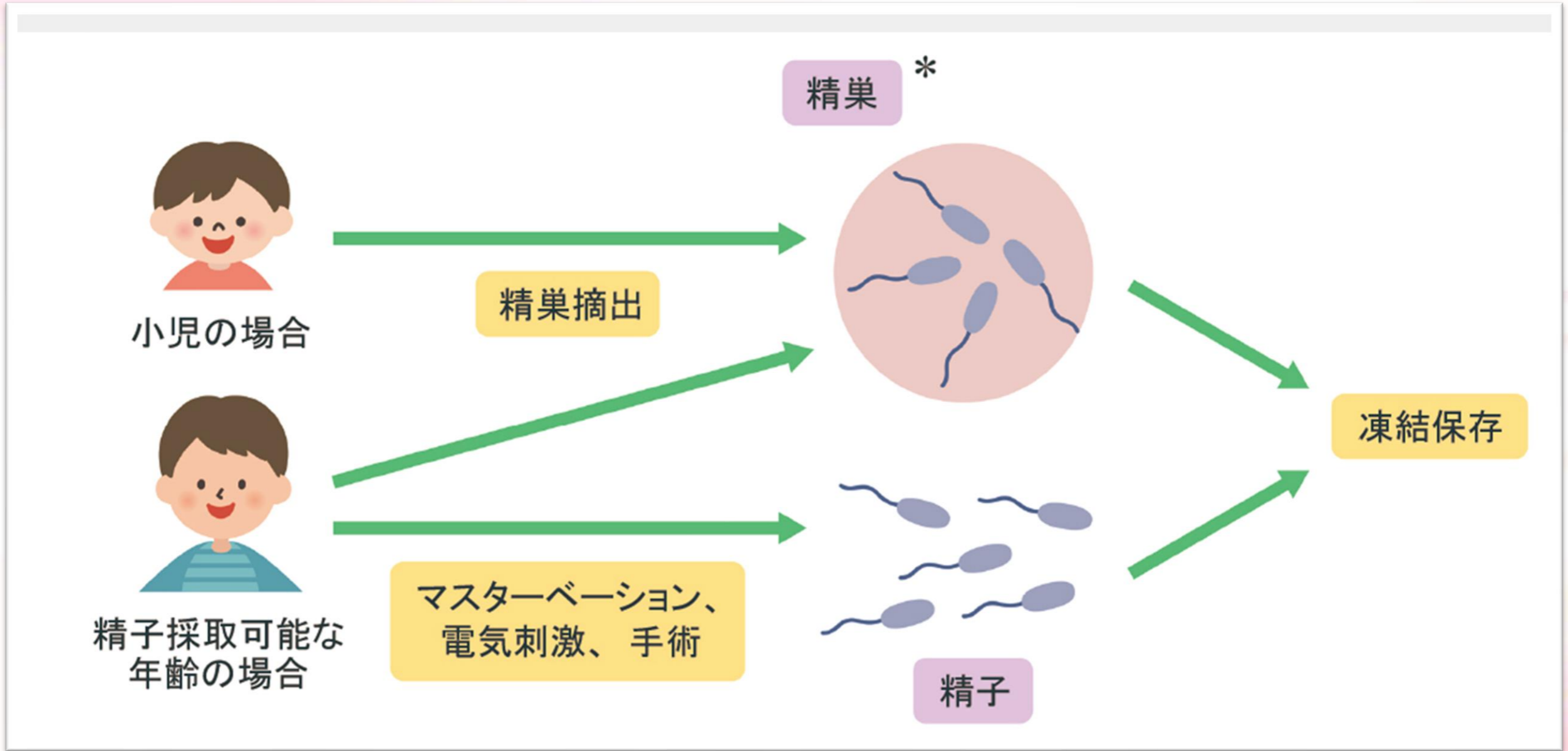
放射線照射

- 精巣への照射は、精原細胞を減少させ、総照射線量の増加により永続的な造精機能障害を生じる。
- 視床下部・下垂体への照射により、ゴナドトロピン分泌能を障害し、精巣機能不全の原因となりうる。

化学療法および放射線療法による性腺毒性のリスク分類(男性) ASCO2013

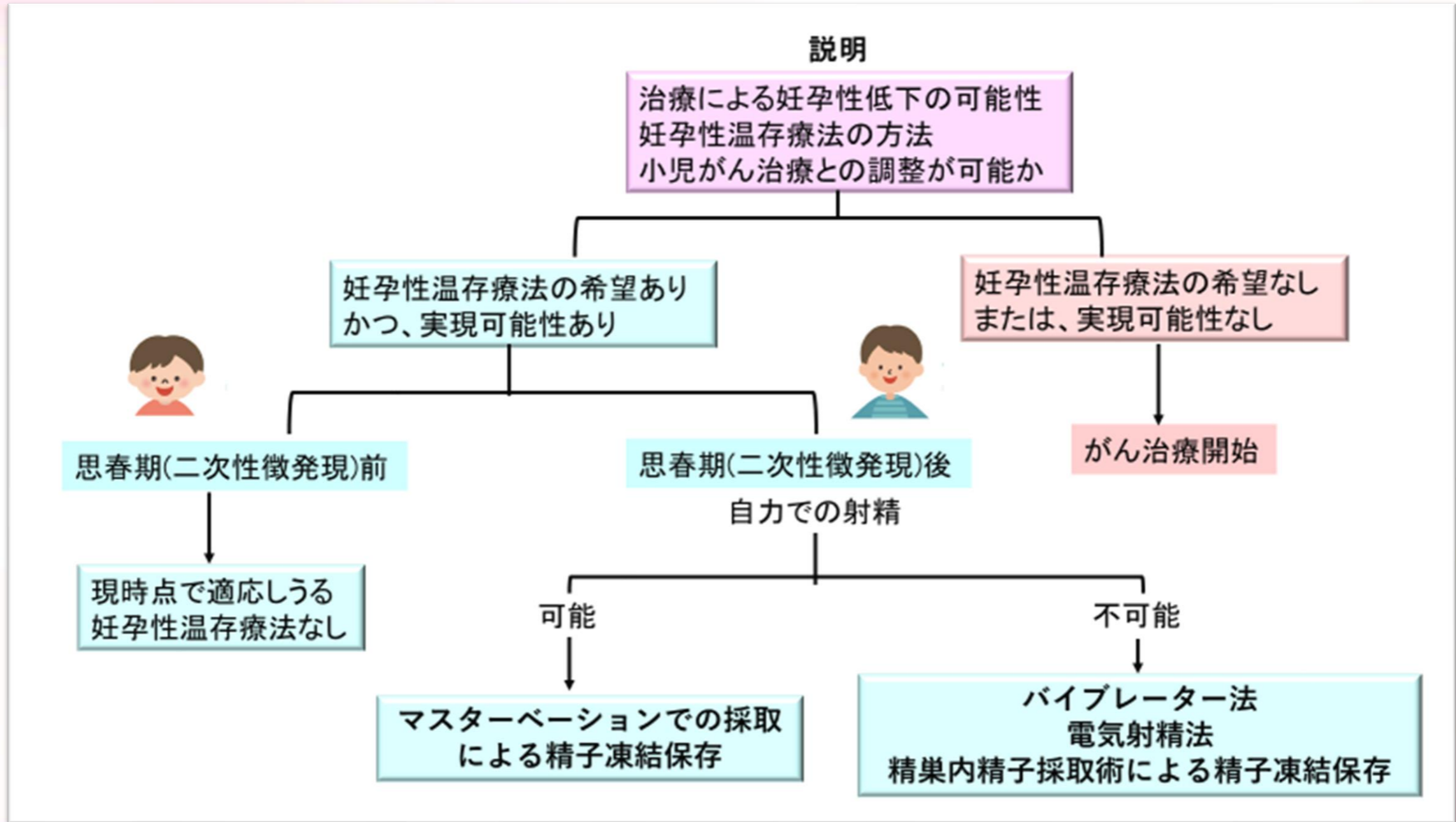
リスク	治療	疾患
高リスク (治療後、無精子症が遷延・永続する)	アルキル化剤(ブスルファン、カルムスチン、シクロホスファミド、イホスファミドなど)+全身照射/骨盤照射・精巣照射	白血病に対する造血幹細胞移植、リンパ腫、骨髄腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、肉腫、精巣腫瘍
	シクロホスファミド(7.5g/m ² 以上)	多発がん、造血幹細胞移植
	プロカルバジンを含む治療(MOPP, BEACOPP)	ホジキンリンパ腫
	テモゾロミドまたはカルムスチンを含む治療+頭蓋照射	脳腫瘍
	精巣照射(成人2.5Gy以上、小児15Gy以上)	精巣腫瘍、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、肉腫、胚細胞腫瘍
	全身照射、頭蓋照射(40Gy以上)	造血幹細胞移植、脳腫瘍
中間リスク (治療後、無精子症が遷延・永続する場合がある)	重金属を含む治療 BEP シスプラチン・ カルボプラチンを含む治療	精巣腫瘍
	精巣照射(散乱放射 1~6Gy)	ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫
低リスク (一時的な造精機能の低下)	アルキル化剤以外もしくは少量のアルキル化剤(ABVD, CHOP, COP, 白血病の多剤療法など)	ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病
	精巣照射(0.2~0.7Gy)	精巣腫瘍
	アントラサイクリン系+シタラピン	急性骨髄性白血病
リスクなし	ビクリスチンを用いた治療	白血病、リンパ腫、肺がん
	放射性ヨウ素	甲状腺がん
	精巣照射(散乱放射 0.2Gy未満)	多発がん
リスク不明	モノクローナル抗体: セツキシマブ(アービタックス)、ベバシズマブ(アバステン)など	大腸がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん
	チロシンキナーゼ阻害薬: エルロチニブ(タルセバ)、イマチニブ(グリベック)など	非小細胞肺癌、膵臓がん、慢性骨髄性白血病、消化管間質腫瘍

拳児希望を有する男性がん患者に対してどのような生殖補助医療が勧められるか？



*: 精巣凍結は試験的方法として行われている。

小児がん患者における妊孕性温存療法アルゴリズム(男児)



小児がん患者の治療後の妊娠・分娩について、必要な情報について説明

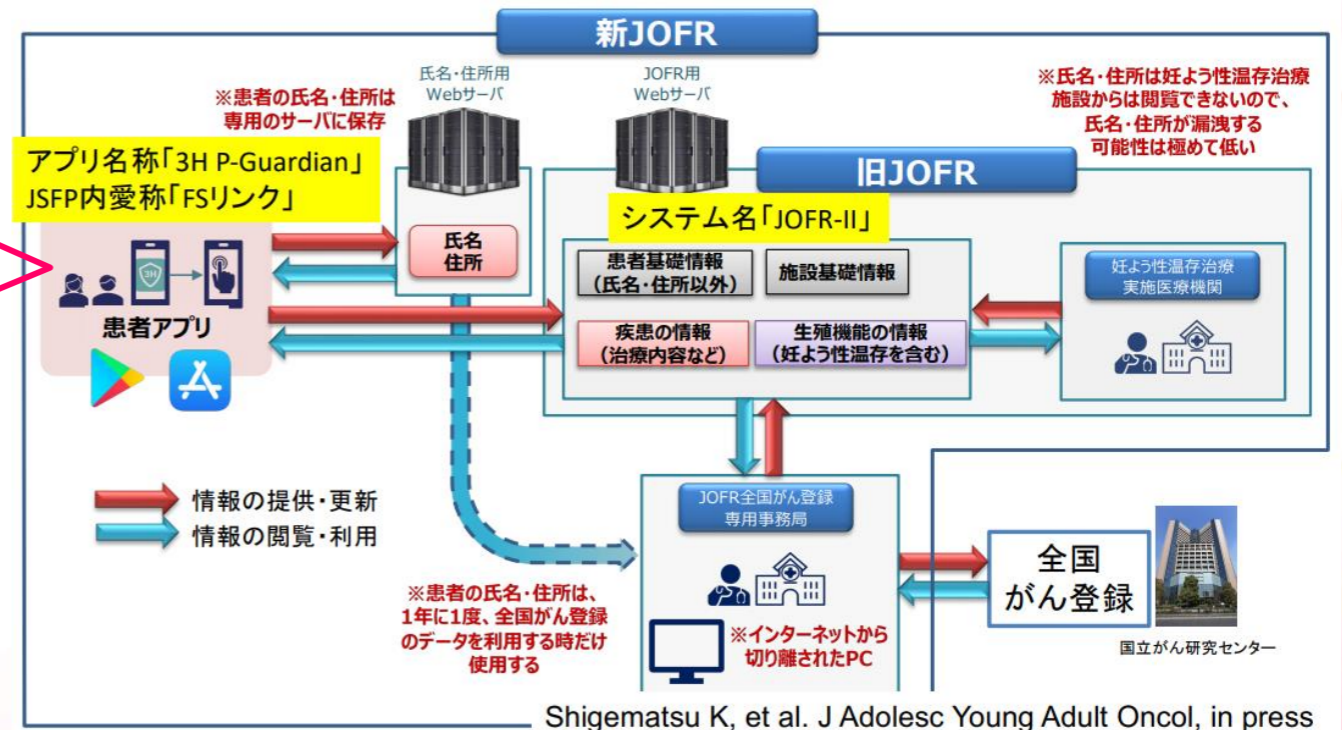
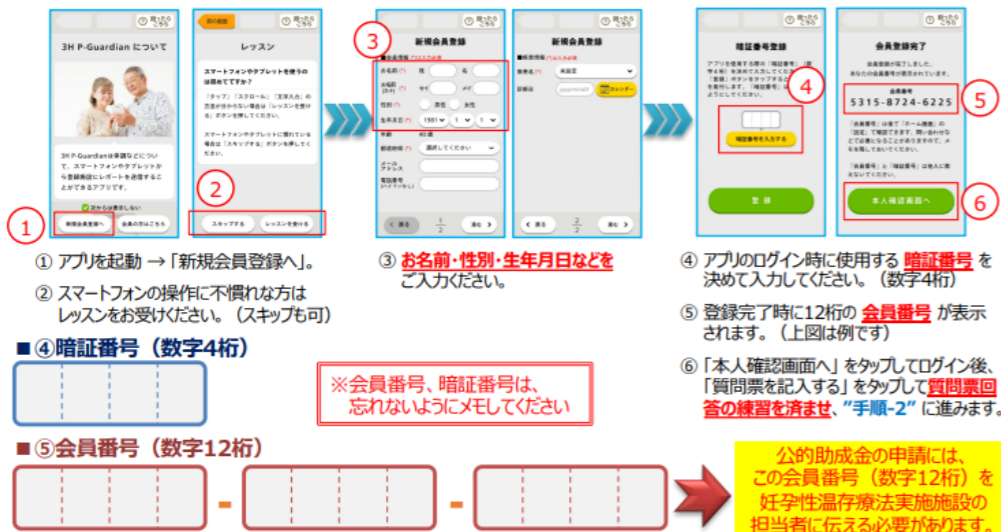
本日の内容

1. 性別・年齢別の妊孕性温存療法
2. 東京都若年がん患者等生殖機能温存治療助成事業
3. 妊孕性温存の実際(当院の治療成績)
4. 妊孕性温存療法を希望する場合の当院での手順

日本がん・生殖医療登録システム(JOFR)

- ・妊孕性温存療法を受ける患者に対し、**2021年4月より**公的助成制度が開始
- ・公的助成金を受けるにはJOFRへの登録が必要
- ・患者自身で情報入力や閲覧ができる専用のスマートフォンアプリを使用

手順-1 ～新規会員登録～



東京都若年がん患者等生殖機能温存治療助成事業

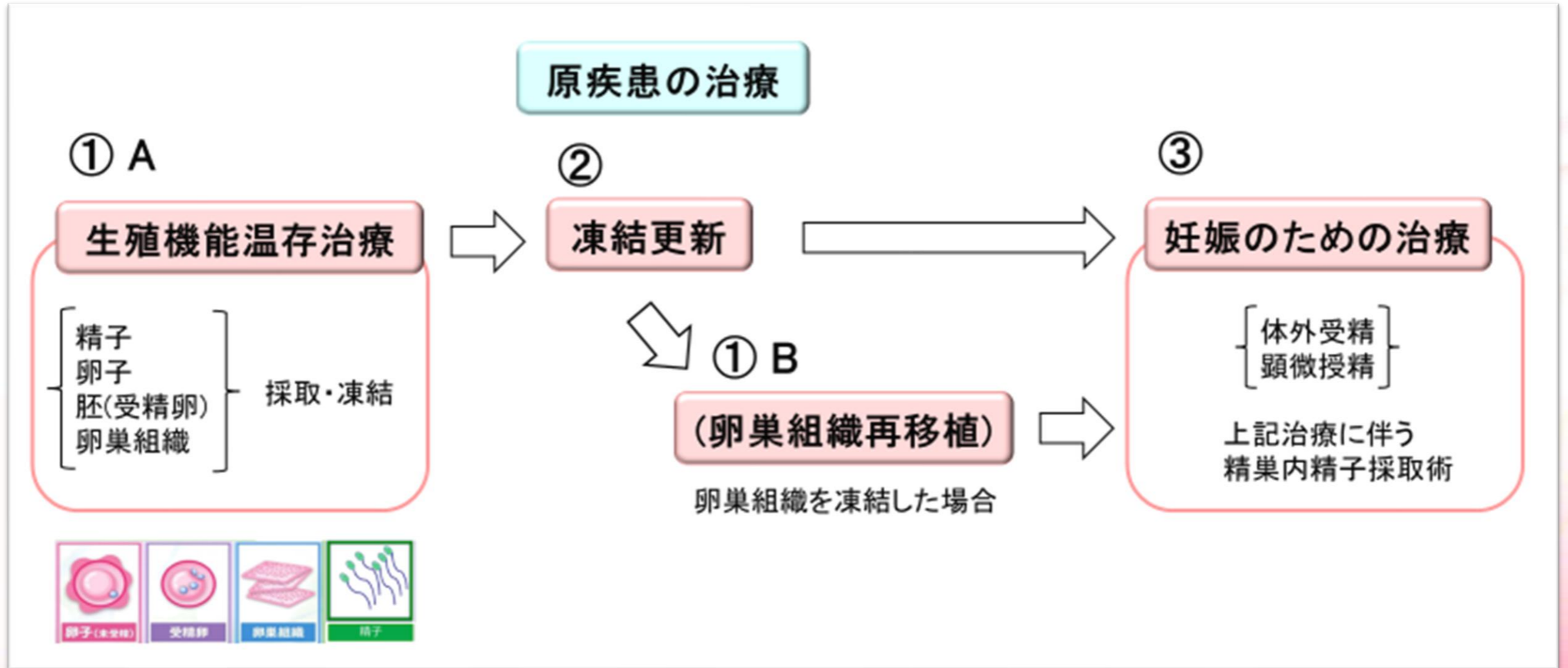
目的: 将来、子供を産み育てることを希望する小児・思春期・若年のがん患者等に対して、原疾患の治療に際して行う生殖機能温存治療、および、妊娠のための治療に係る費用を助成することにより、患者が将来に希望を持って治療に取り組めるよう支援すること。

助成対象となる原疾患の治療内容

1. 「小児・思春期・若年のがん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」の妊孕性低下リスクに分類された治療のうち、高・中間・低リスクの治療を受ける方
2. 長期間の治療によって卵巣予備能の低下が想定されるがん疾患にかかった方
→乳癌(ホルモン療法)等
3. 造血幹細胞移植が実施される非がん疾患にかかった方
→再生不良性貧血、遺伝性骨髄不全症候群、原発性免疫不全症候群、先天代謝異常症、サラセミア、鎌状赤血球症、慢性活動性EBウイルス感染症等
4. アルキル化薬が投与される非がん疾患にかかった方
→全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、多発性筋炎・皮膚筋炎、ベーチェット病等

助成の範囲

- ・助成の対象となる治療等の範囲は の部分
- ・助成対象指定医療機関で治療を行うことが要件



① 生殖機能温存治療に対する助成



以下の1-5全ての要件を満たすことが助成の要件

1. 生殖機能温存治療の実施時に**満43歳未満**の方
2. 東京都内に住民登録されている方
3. 指定医療機関での生殖機能温存治療を受けた方
4. 助成を受けようとする費用について、他の助成金等の給付を受けていない方
5. 2021年4月1日以降に生殖機能温存治療を実施した方

生殖機能温存治療

保存方法	治療の流れ	助成上限額
受精卵凍結	卵巣刺激 ⇒ 採卵 ⇒ 受精 ⇒ 凍結	40万円
卵子凍結	卵巣刺激 ⇒ 採卵 ⇒ 凍結	30万円
卵巣組織凍結	卵巣組織摘出 ⇒ 凍結	70万円
精子凍結	採精（手術含む） ⇒ 凍結	5万円 （手術を伴う場合：35万円）

患者さん1人につき**2回**まで助成（卵巣組織凍結は1回まで）

③ 妊娠のための治療に対する助成

以下の1-5全ての要件、及び6か7のいずれかを満たすことが助成の要件

1. 生殖機能温存治療の実施時(凍結保存時)に患者さん本人が**満43歳未満**であること
2. 妊娠のための治療開始時の**妻の年齢が満43歳未満**であること
3. 体外受精・顕微授精以外の治療法では妊娠の見込みがない、もしくは極めて少ないと診断された。
4. 指定医療機関での生殖機能温存治療を受けた方
5. 助成を受けようとする費用について、他の助成金等の給付を受けていないこと
6. **婚姻の届け出をしている夫婦**であること
7. **事実婚の夫婦**であること

妊娠のための治療

保存方法	治療の流れ	助成上限額
受精卵凍結	解凍 ⇒ 移植 ⇒ (妊娠)	最大10万円/回
卵子凍結	解凍 ⇒ 受精 ⇒ 移植 ⇒ (妊娠)	最大20万円/回
卵巢組織凍結	解凍 ⇒ 移植 ⇒ 自然妊娠or受精卵移植 ⇒ (妊娠)	卵巢組織再移植：60万円 受精卵移植：最大40万円/回
精子凍結	解凍 ⇒ 妻の採卵 ⇒ 受精 ⇒ 移植 ⇒ (妊娠)	受精卵移植：最大40万円/回

妻の年齢が39歳までに通算1回の助成を受けた方

妻の年齢が40-42歳までに通算1回の助成を受けた方

通算6回まで

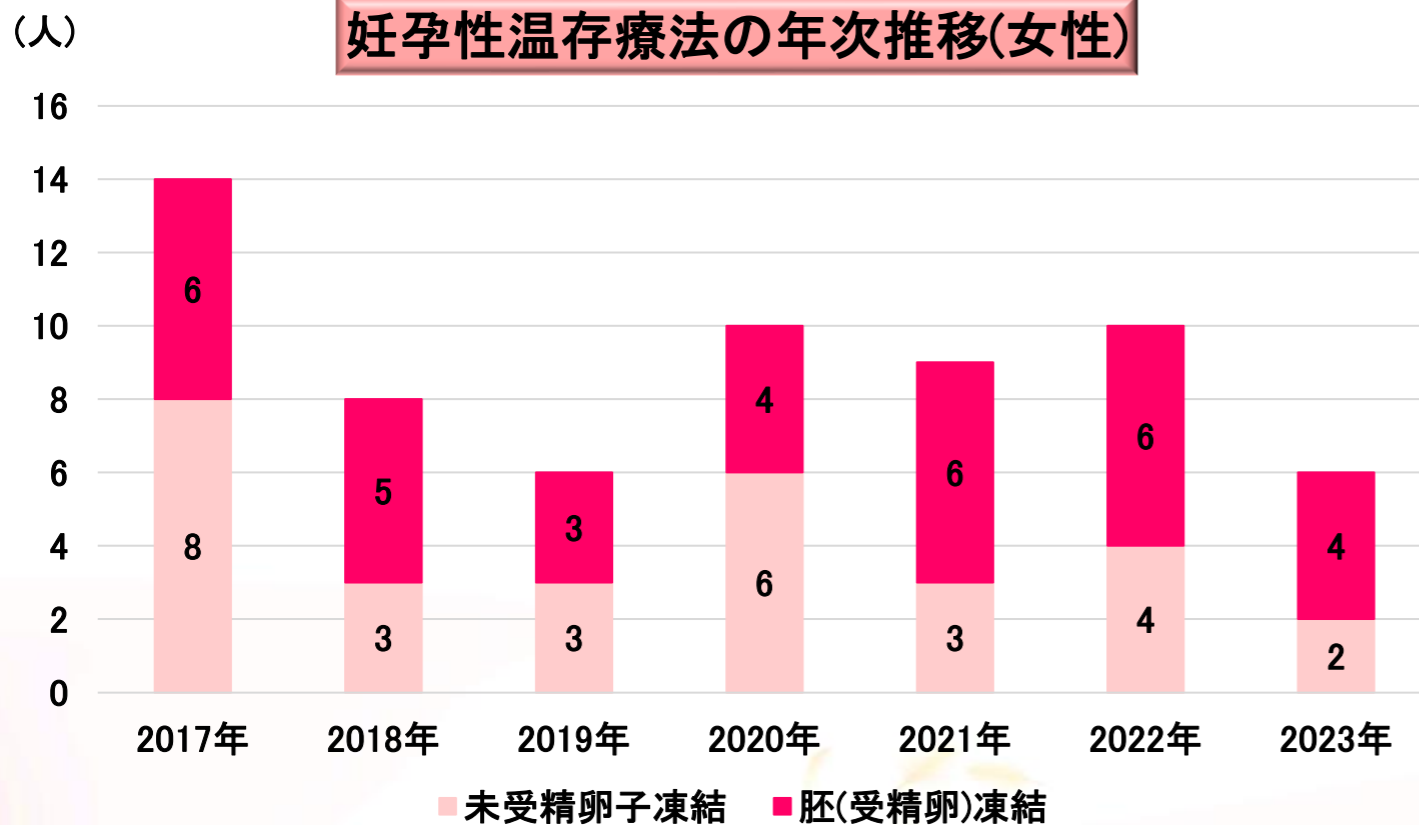
通算3回まで

本日の内容

1. 性別・年齢別の妊孕性温存療法
2. 東京都若年がん患者等生殖機能温存治療助成事業
3. 妊孕性温存の実際(当院の治療成績)
4. 妊孕性温存療法を希望する場合の当院での手順

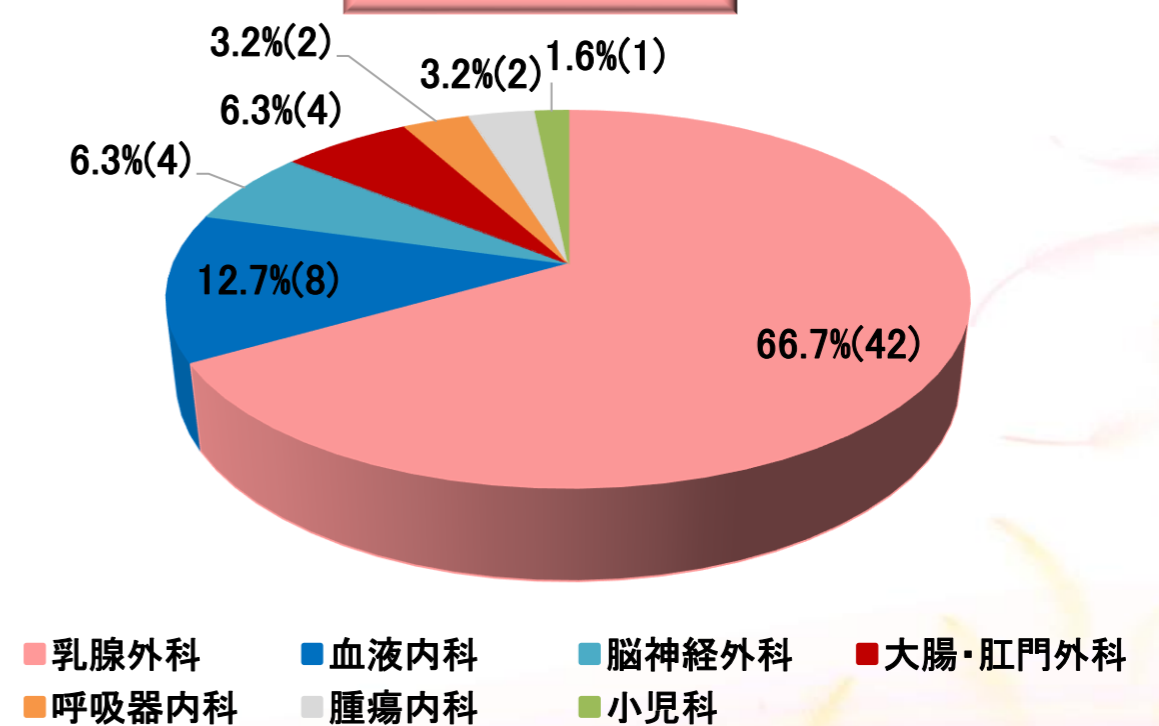
妊孕性温存療法の治療成績(女性)

妊孕性温存療法の年次推移(女性)



2023年は2023年1月1日～現在まで

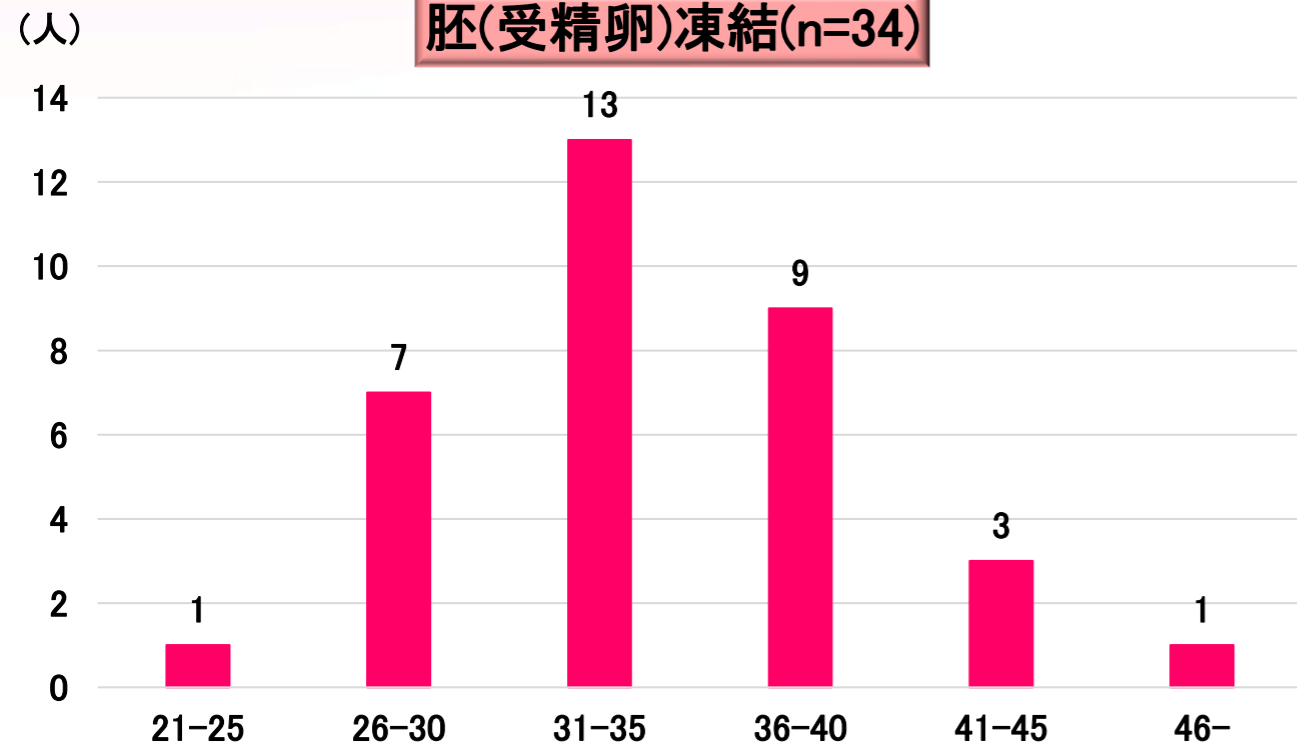
原疾患の治療科



乳腺外科が最多で66.7%を占め、続いて血液内科が多かった。

妊孕性温存療法の年齢分布(女性)

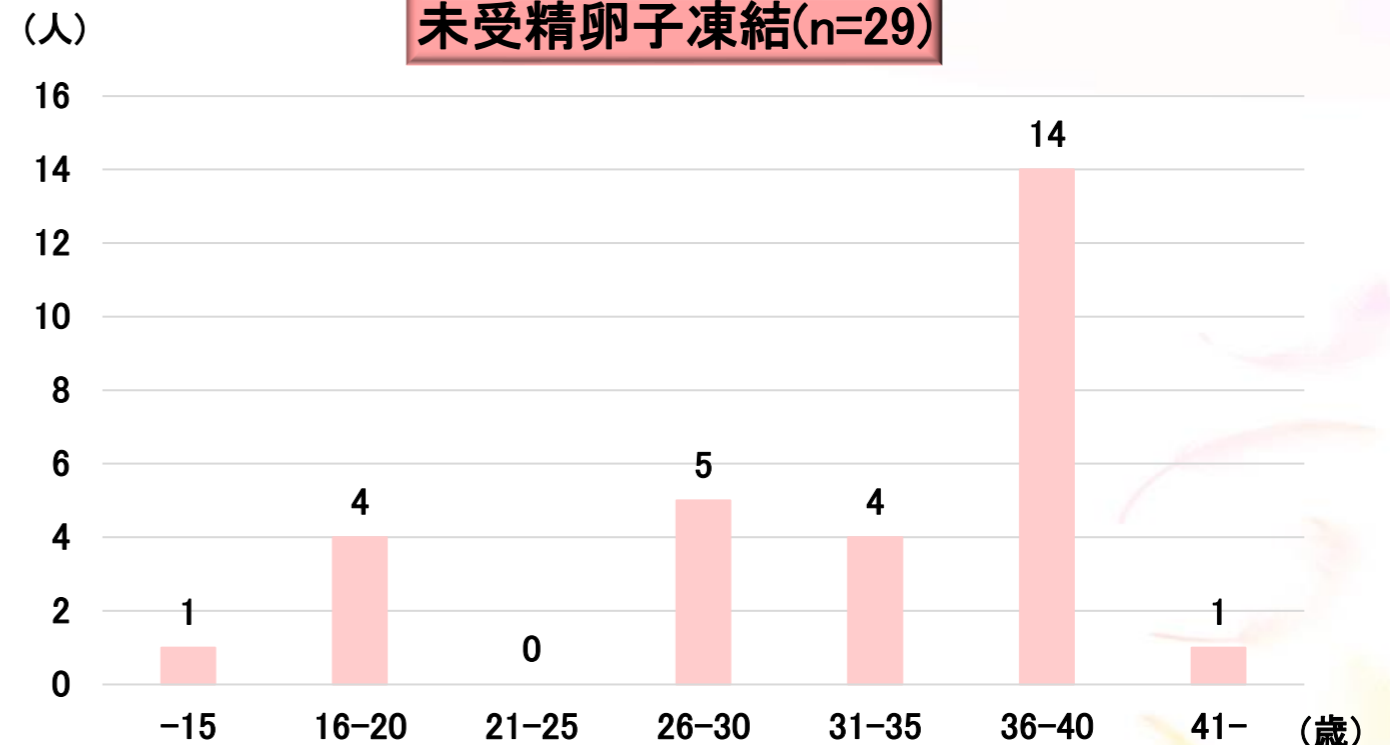
胚(受精卵)凍結(n=34)



中央値(範囲)

年齢(歳)	34(24-46)
凍結胚の個数(個)	4(0-15)
凍結胚の使用(人)	8(2人妊娠)

未受精卵子凍結(n=29)

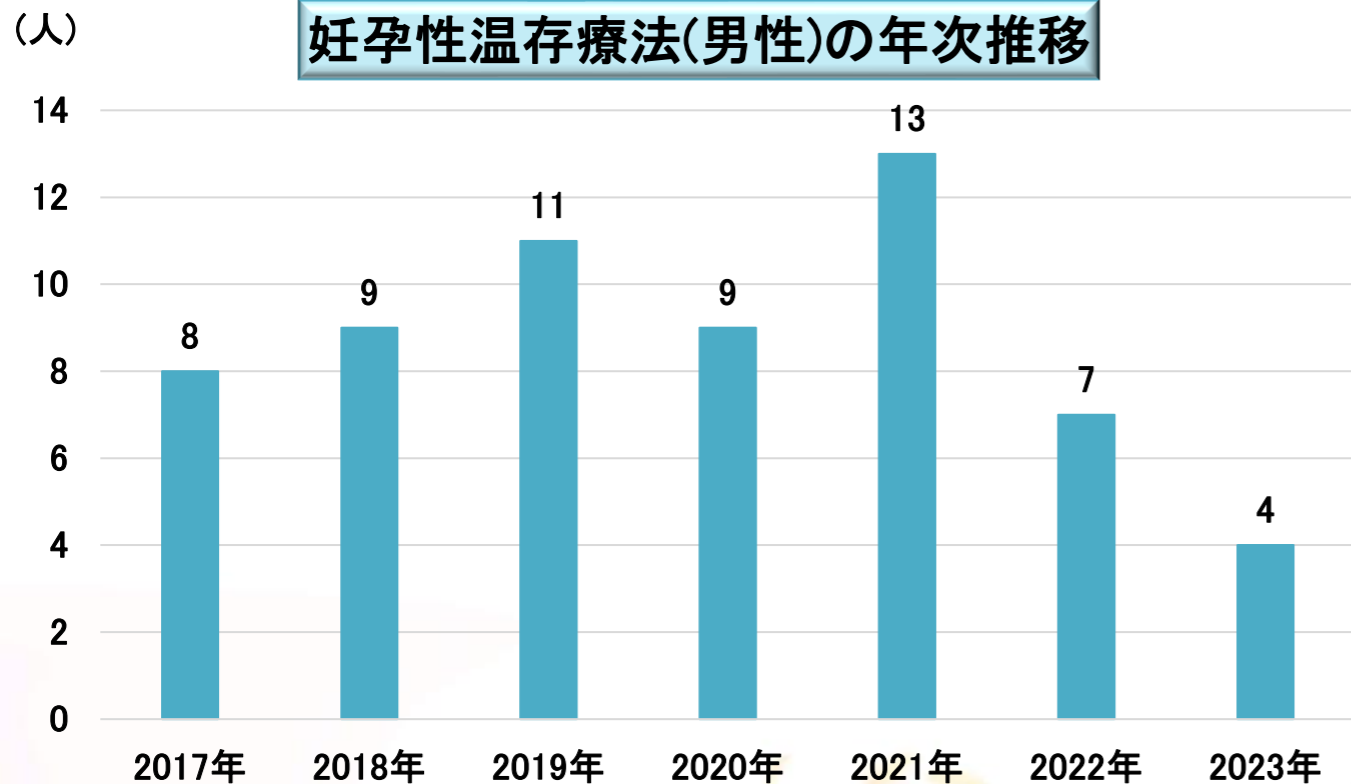


中央値(範囲)

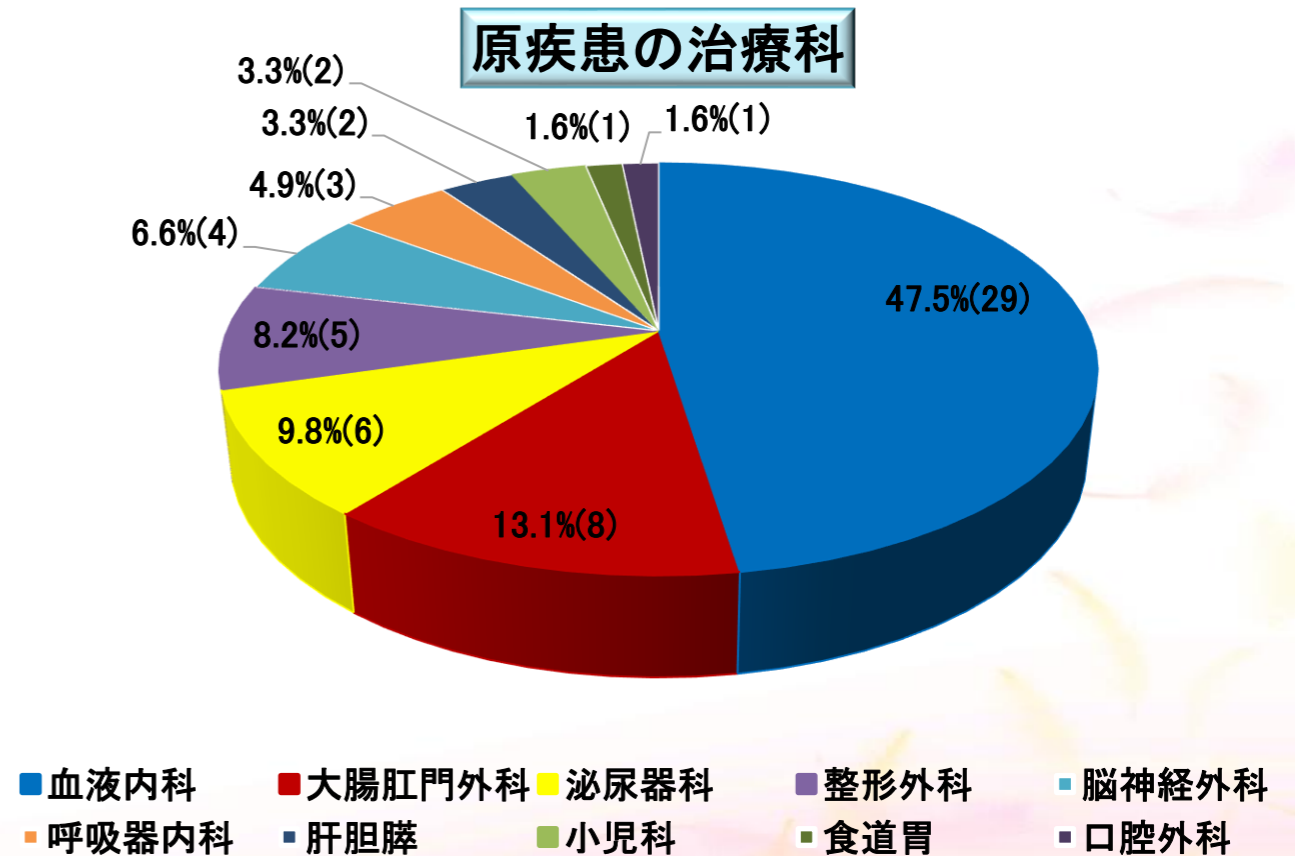
年齢(歳)	36(12-43)
凍結未受精卵子の個数(個)	11(0-21)
凍結未受精卵子の使用(人)	0

凍結胚はがんに対する治療後、8人で使用しておりそのうち2人は妊娠に至っていた。

妊孕性温存療法の治療成績(男性)

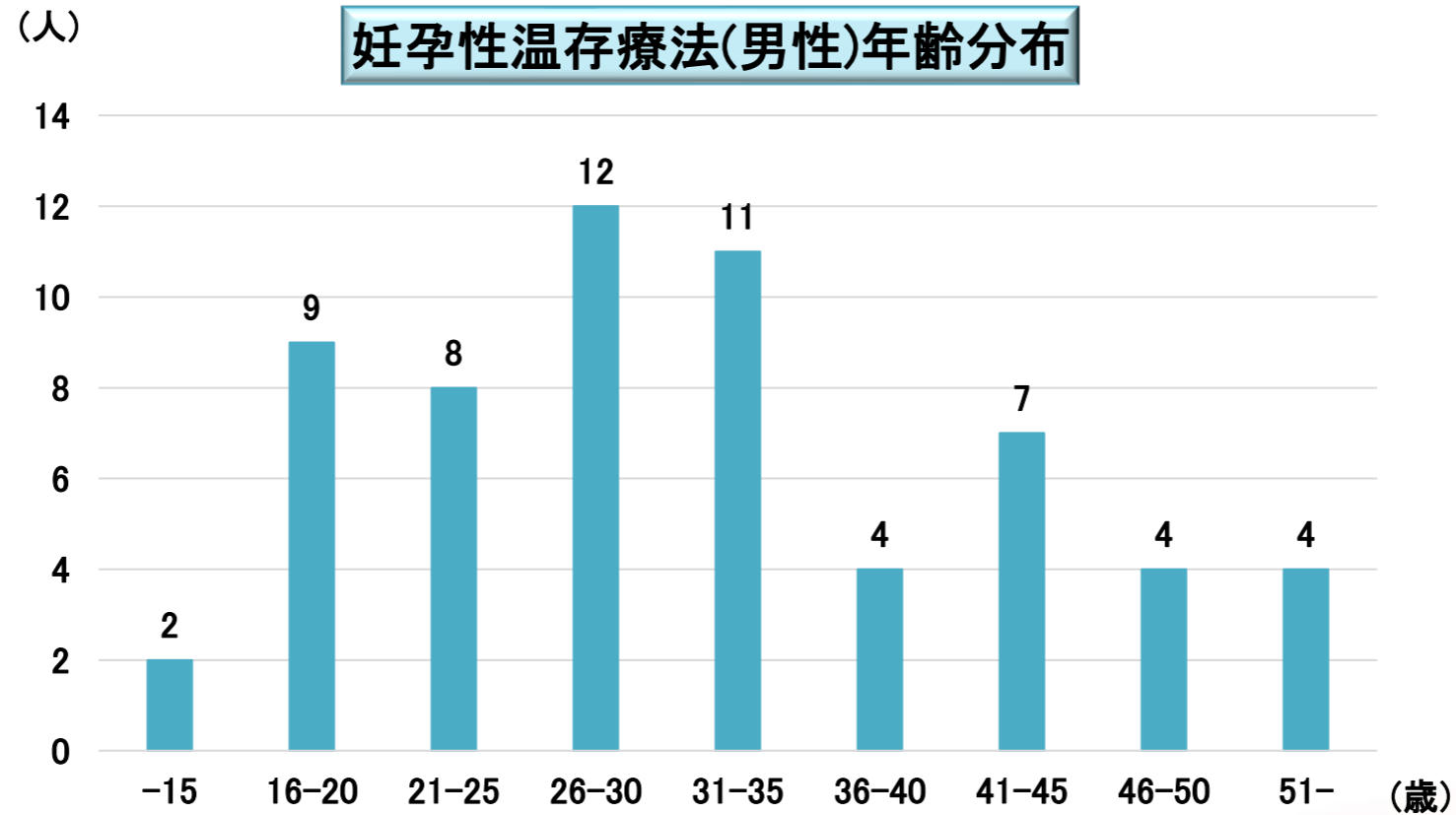


2023年は2023年1月1日～現在まで



血液内科が最多で47.5%を占め、大腸肛門外科、泌尿器科、整形外科の順であった。

妊孕性温存療法の年齢分布(男性)



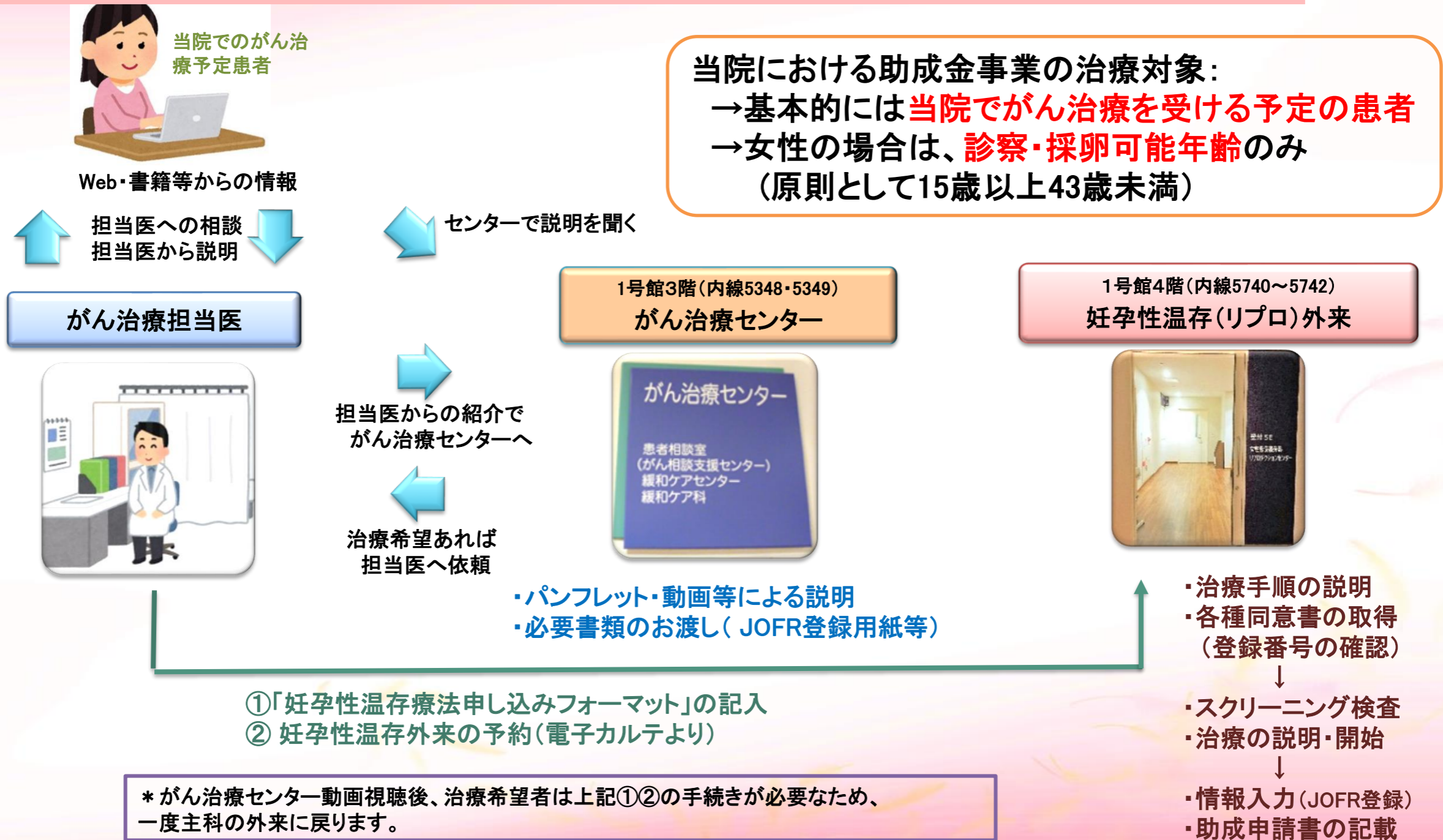
年齢(中央値、範囲): 30(14-67)歳

パートナーである女性の年齢によっては40歳以上でも妊孕性温存療法の説明を要する

本日の内容

1. 性別・年齢別の妊孕性温存療法
2. 東京都若年がん患者等生殖機能温存治療助成事業
3. 妊孕性温存の実際(当院の治療成績)
4. 妊孕性温存療法を希望する場合の当院での手順

小児・AYA世代がんにおける妊孕性温存療法を希望する場合の院内での流れ



本日のまとめ

- がん治療が最優先であるが、治療開始前に時間的猶予があれば、妊孕性温存療法を検討することが望ましい。
- 妊孕性温存療法においては、がん治療医と生殖医療医で連携を取りながら進めていくことが大切である。

