

兵庫県におけるがん・生殖医療の連携体制 (兵庫県がん・生殖医療ネットワーク) の構築に向けて

脇本裕 柴原浩章

(兵庫県がん・生殖医療ネットワーク事務局)

1. 若年がん女性の妊孕性温存の現状

若年がん患者のQOL

- ・最近の若年がん患者へのがん治療法の進歩により、治療後の長期生存者のQOLが注目されています。
- ・特に化学療法、放射線療法による性腺障害作用は、将来の妊孕性の低下～廃絶と密接な関係にあり、若年がん患者のQOLに大きな影響を与えます。

産婦人科領域における動向

- 本邦では1983年に体外受精が初成功して以来、既に30万人以上の児が誕生しています。
- これは体外受精の進歩とともに、精子・卵子および受精卵等の凍結保存の技術安定による成果です。
- 2014年4月、日本産科婦人科学会は「医学的適応による未受精卵および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する見解」を発表しました。
- 施設内倫理委員会の承認後、同学会倫理委員会が認定した生殖補助医療機関に対し、がん治療前に卵子および卵巣組織凍結による妊孕性温存の実施を容認しています。

妊孕性温存法の特徴

(受精卵)胚凍結

(未受精卵)卵子凍結

卵巣凍結

利点

- 妊娠率が比較的高い
- 未婚にも適応
(精子は不要)
- 思春期以前にも適応
- 排卵誘発が不要
→すぐに癌治療可能

欠点

- 排卵誘発が必要
(癌治療の遅延)
- 精子が必要
(夫 or パートナー)
- Divorce後は無効
- 排卵誘発が必要
(癌治療の遅延)
- 侵襲性が高い
- 腫瘍細胞の混入リスク
(微少残存病変; MRD)

凍結保存卵巣の同所性移植による初の分娩成功

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

J Donnez, M M Dolmans, D Demylle, P Jadoul, C Pirard, J Squifflet, B Martinez-Madrid, A Van Langendonck

Summary

Background The lifesaving treatment endured by cancer patients leads, in many women, to early menopause and subsequent infertility. In clinical situations for which chemotherapy needs to be started, ovarian tissue cryopreservation looks to be a promising option to restore fertility. In 1997, biopsy samples of ovarian cortex were taken from a woman with stage IV Hodgkin's lymphoma and cryopreserved before chemotherapy was initiated. After her cancer treatment, the patient had premature ovarian failure.

Methods In 2003, after freeze-thawing, orthotopic autotransplantation of ovarian cortical tissue was done by laparoscopy.

Findings 5 months after reimplantation, basal body temperature, menstrual cycles, vaginal ultrasonography, and hormone concentrations indicated recovery of regular ovulatory cycles. Laparoscopy at 5 months confirmed the ultrasonographic data and showed the presence of a follicle at the site of reimplantation, clearly situated outside the ovaries, both of which appeared atrophic. From 5 to 9 months, the patient had menstrual bleeding and development of a follicle or corpus luteum with every cycle. 11 months after reimplantation, human chorionic gonadotrophin concentrations and vaginal echography confirmed a viable intrauterine pregnancy, which has resulted in a livebirth.

Interpretation We have described a livebirth after orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. Our findings suggest that cryopreservation of ovarian tissue should be offered to all young women diagnosed with cancer.



Lancet 2004; 364: 1405-10

Published online

September 24, 2004

<http://image.thelancet.com/extras/04art9230web.pdf>

See [Comment](#) page 1379

Gynaecology Research Unit, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium (M M Dolmans MD, D Demylle PhD, C Pirard MD, B Martinez-Madrid PhD, A Van Langendonck PhD); and Department of Gynaecology, Cliniques Universitaires St Luc, Université Catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Brussels, Belgium (Prof J Donnez MD, P Jadoul MD, J Squifflet MD)

Correspondence to: Prof Jacques Donnez donnez@gyne.ucl.ac.be

25歳 ホジキンリンパ腫Ⅳ期の患者

- ・1997年 卵巣組織を凍結保存
- ・2003年 卵巣組織を融解し移植
- ・2004年 満期産
健康女児 3720g Apgar 9/9



Figure 5: Vaginal ultrasonography. (A) Vaginal echography showing a follicle of 18×26 mm in size at the site of ovarian cortex transplantation. (B) Ongoing intrauterine pregnancy (8 weeks). Crown-rump length=15 mm, cardiac activity +.

40歳未満悪性腫瘍女性患者の卵巣転移

分類	0～10歳	11～20歳	21～30歳	31～39歳	総計
子宮癌	0% (0/1)	0% (0/3)	12.8% (10/78)	13.2% (46/346)	13.1% (56/428)
胃癌	0% (0/1)	78.2% (18/23)	60.3% (125/207)	54.1% (468/864)	55.8% (611/1,095)
乳癌	0% (0/0)	0% (0/3)	19.4% (14/72)	24.9% (143/573)	24.2% (157/648)
肺癌	0% (0/11)	21.4% (3/14)	20.9% (13/62)	24.8% (73/294)	23.4% (89/381)
小腸・大腸癌	0% (0/0)	16.6% (2/12)	31.1% (14/45)	26.1% (52/199)	26.6% (68/256)
白血病	7.9% (31/392)	10.1% (52/511)	7.7% (34/438)	7.8% (54/686)	8.4% (171/2,027)
リンパ腫	10.5% (8/76)	10.7% (15/140)	13.9% (27/194)	14.7% (48/326)	13.3% (98/736)
総計	8.1% (39/481)	12.7% (90/706)	21.6% (237/1,096)	26.9% (884/3,288)	22.4% (1,250/5,571)

[日本病理学会 編：日本病理剖検輯報(1981～2005年)]

卵巣へのがん転移による微小残存病変(MRD)のリスク

高リスク	中等度リスク	低リスク
白血病 神経芽細胞腫 バーキットリンパ腫	乳癌(StageIV) 乳癌(浸潤性小葉がん) 結腸癌 子宮頸部腺癌 非ホジキンリンパ腫 ユーイング肉腫	乳癌(Stage I-III) 乳癌(浸潤性乳管癌) 子宮頸部扁平上皮癌 ホジキンリンパ腫 横紋筋肉腫 (生殖器発生を除く) ウィルムス腫瘍

Dolmans MM, et al. Fertil. Steril. 99: 1514-1522, 2013.

卵巣凍結のためのエジンバラ・セレクションクライテリア (Edinburgh selection criteria)

○35歳未満

- ・診断時に15歳以上の患者については化学療法・放射線治療の既往がない
- ・15歳未満では、性腺毒性のない軽度の(mild, non-gonadotoxic)化学療法に耐えられる

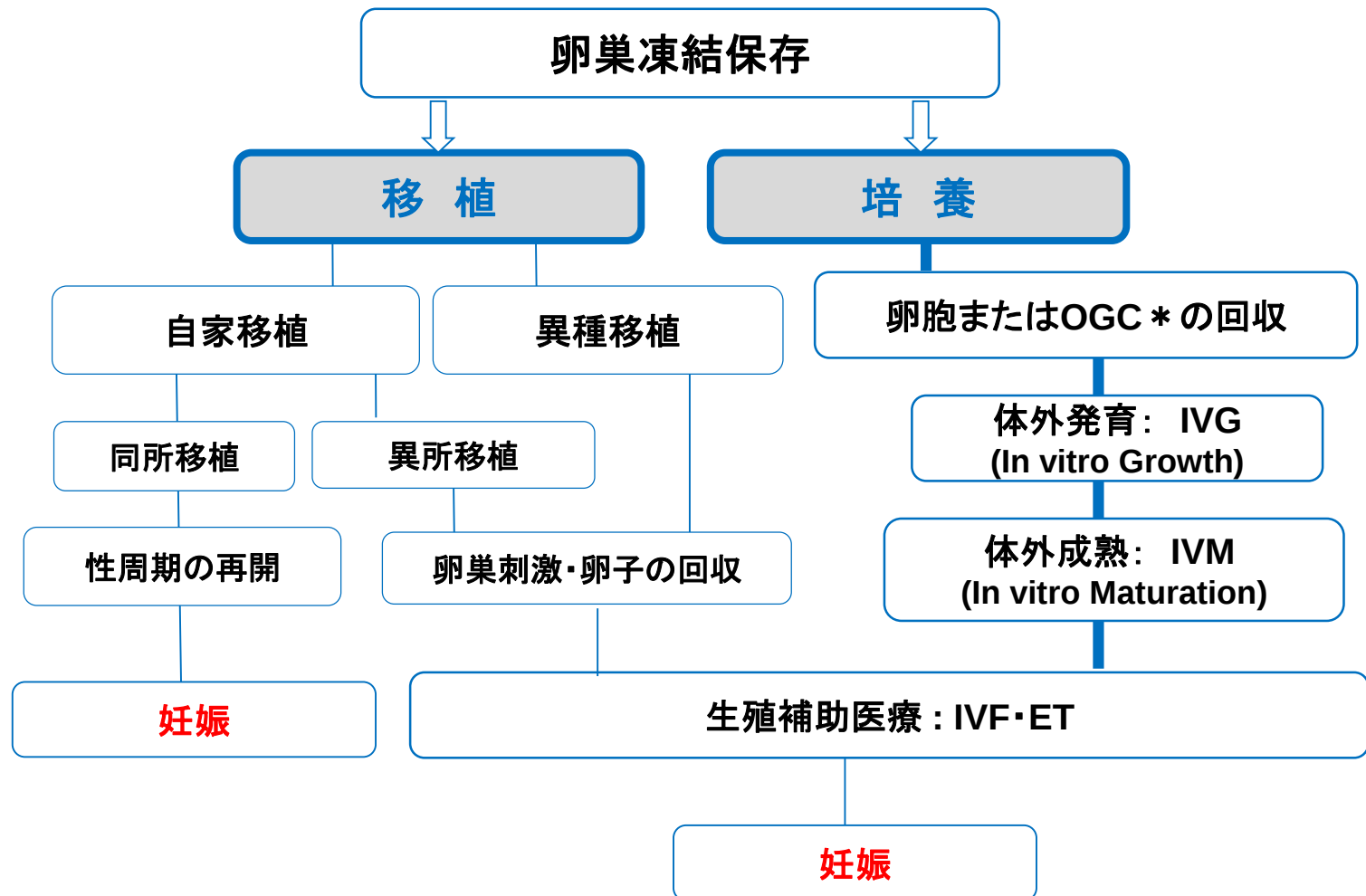
○現実的に5年以上生存が見込める

○早発性卵巣機能低下をきたすリスクが高い(> 50%)

- ・両親と、可能であれば本人の同意が得られている
- ・HIV、梅毒、HBV陰性
- ・妊娠しておらず、現在子供がいない

- ・対象は1996年～2012年にエジンバラ小児腫瘍センターで治療を受けた診断時18歳未満の小児若年女性がん患者 410名。
- ・50%以上の可能性で早発卵巣不全となるがん治療: 高用量アルキル化剤を含む化学療法レジメン、あるいは卵巣を含む腹部への放射線療法を含む。
- ・上記クライテリアにより34名 (8%)が卵巣凍結保存の適応に該当した。

卵巣凍結保存後の選択肢



* OGC: Oocyte-Granulosa cell complex

医学的適応による胚凍結

(兵庫医科大学病院生殖医療センター)

year	AGE	G/P	AMH	IND	ART	COS	OPU	IVF/ ICSI*	F
2013	30	0/0	7.70	MMK	1	L	12	9/12	9(D3)
2014	38	1/1	3.30	MMK	1	S	12	8/12	7(D5)
	36	0/0	1.13	PC	1	S	6	3/3*	3(D3)
	42	0/0	<0.1	AA	1	Ant	1	1/1	1(D5)
2015	32	0/0	3.23	MMK	1	S	9	5/9	4(D5)
	24	0/0	3.87	AA	1	L	10	9/10	9(D5)
	37	0/0	5.27	MMK	1	S	15	3/15	1(D5)
	37	0/0	5.27	MMK	2	S	24	14/18*	3(D5)
	35	1/1	11.5	MMK	1	L	32	24/32	12(D5)
	29	0/0	1.11	MMK	1	S	10	6/10	5(D5)
	31	0/0	2.32	MMK	1	S	9	3/5	2(D5)
	32	0/0	2.32	MMK	2	S	16	13/16	8(D5)
	40	0/0	1.15	MMK	1	S	3	2/3	2(D5)
	42	0/0	1.18	MMK	1	S	3	2/3	1(D5)

血中AMH (抗ミュラー管ホルモン)値: 卵巣予備能力を表現し、高いほど採卵数は増加する。

医学的適応による卵子凍結

(兵庫医科大学病院生殖医療センター)

year	AGE	G/P	AMH	IND	ART	COS	E2/P4	OPU	F
2015	20	1/0	0.84	AML	1	Ant	460/0.45	2	M II × 2
	32	0/0	0.91	AMT	1	s	902/0.49	8	M II × 7
2016	19	0/0	2.42	AML	1	s			
	24	0/0	6.81	LCH	1	Ant			

AMT: anterior mediastinal tumor: 前縦隔腫瘍

AML: Acute myeloid leukemia: 急性骨髄性白血病

LCH: Langerhans cell histiocytosis: ランゲルハンス細胞組織球症

医学的適応による卵巣凍結

(兵庫医科大学病院生殖医療センター)

学内倫理委員会の承認を経て、

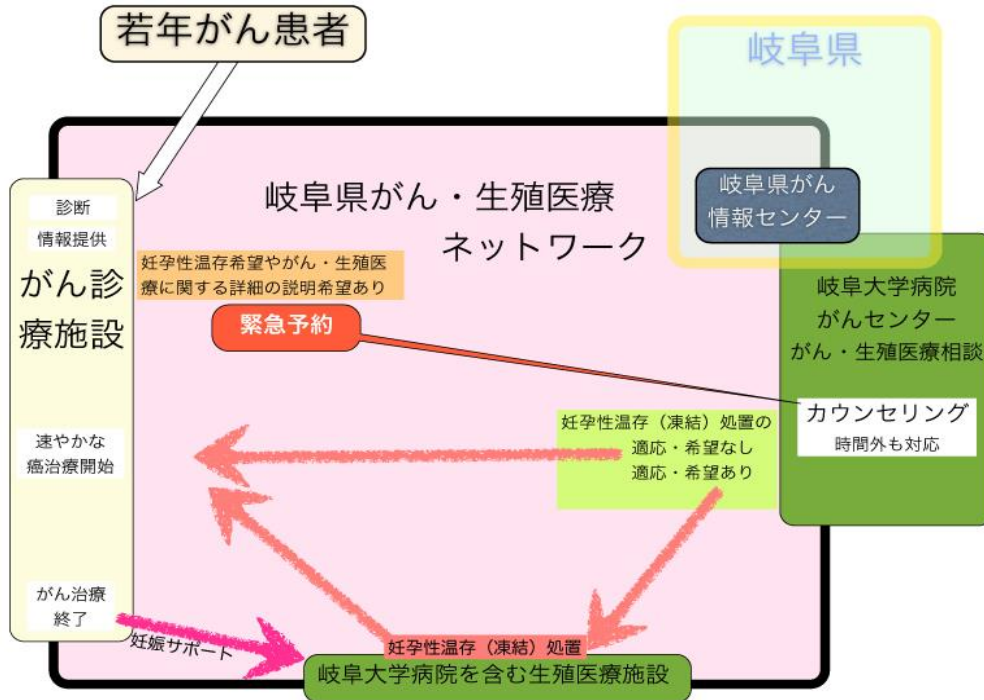
2015年末に日本産科婦人科学会から承認が得られ、今後実施予定である。

2. 他府県における現状

ネットワーク構築の必要性

- ①癌治療医は多忙な日常臨床のなかで専門外の妊孕性の問題について最新の情報を十分に説明する余裕がない。
 - ②妊孕性温存治療にどのくらいの期間がかかるか、どの程度がん治療が遅れるのか分からない。癌治療の遅れによる予後の悪化の不安などの理由が患者に十分な情報提供することへの障害となっている。
 - ③生殖医療専門医が不在のがん診療施設では妊孕性温存処置に関して、どの温存方法が適切か分からず、またどの施設でどのような温存治療が可能か把握できない。
- ⇒ がん患者・がん治療医・生殖医療医の情報交換の支援が必要となる。

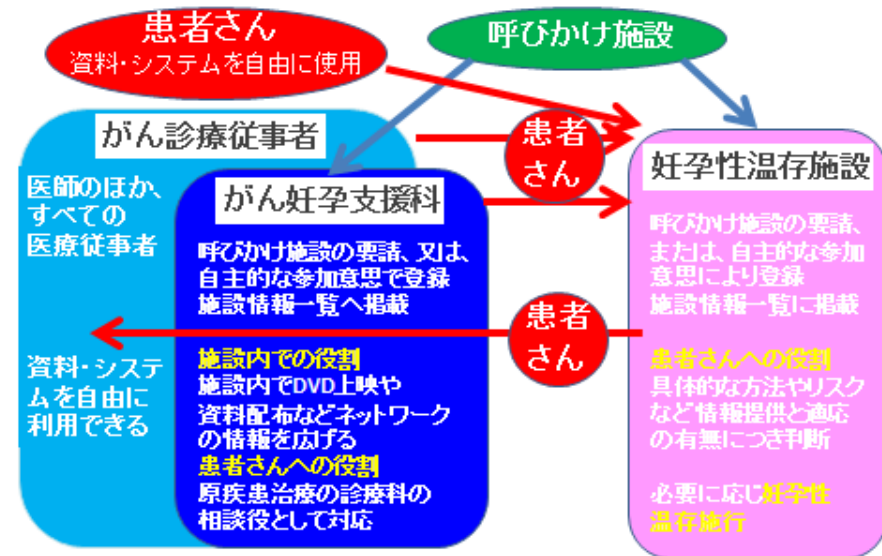
他府県における現状



日本がん・生殖医療学会HPより転載

平成25年2月15日設立

表1. 滋賀がん・生殖医療ネットワーク



滋賀大学産婦人科HPより転載

平成27年7月7日設立

がん治療医と生殖医療医の情報交換の場を提供するため、
兵庫県でもネットワークを構築する必要性がある。

本邦における卵巣凍結保存の現状

14施設で卵巣組織凍結
保存・移植が施行可能
(2015年1月時点)

北海道・東北

北海道 札幌医科大学・斗南病院

青森県 弘前大学

北海道

青森

秋田

岩手

山形

宮城

福島

新潟

群馬

栃木

茨城

埼玉

千葉

東京

神奈川

関東

東京都 聖路加国際病院・順天堂大学

神奈川県 聖マリアンナ医科大学

東海

静岡県 聖隷三方原病院

愛知県 名古屋大学

中部

岐阜県 岐阜大学

近畿

大阪 近畿大学

滋賀 滋賀医科大学

石川

富山

長野

福井

滋賀

岐阜

愛知

静岡

京都

大阪

奈良

三重

兵庫

岡山

広島

山口

島根

鳥取

徳島

香川

愛媛

高知

中国・四国

岡山県 岡山大学

広島県 県立広島病院

長崎

佐賀

福岡

大分

熊本

宮崎

鹿児島

沖縄

九州・沖縄

長崎県 長崎大学

3. 兵庫県がん・生殖医療ネットワーク の設立に向けて

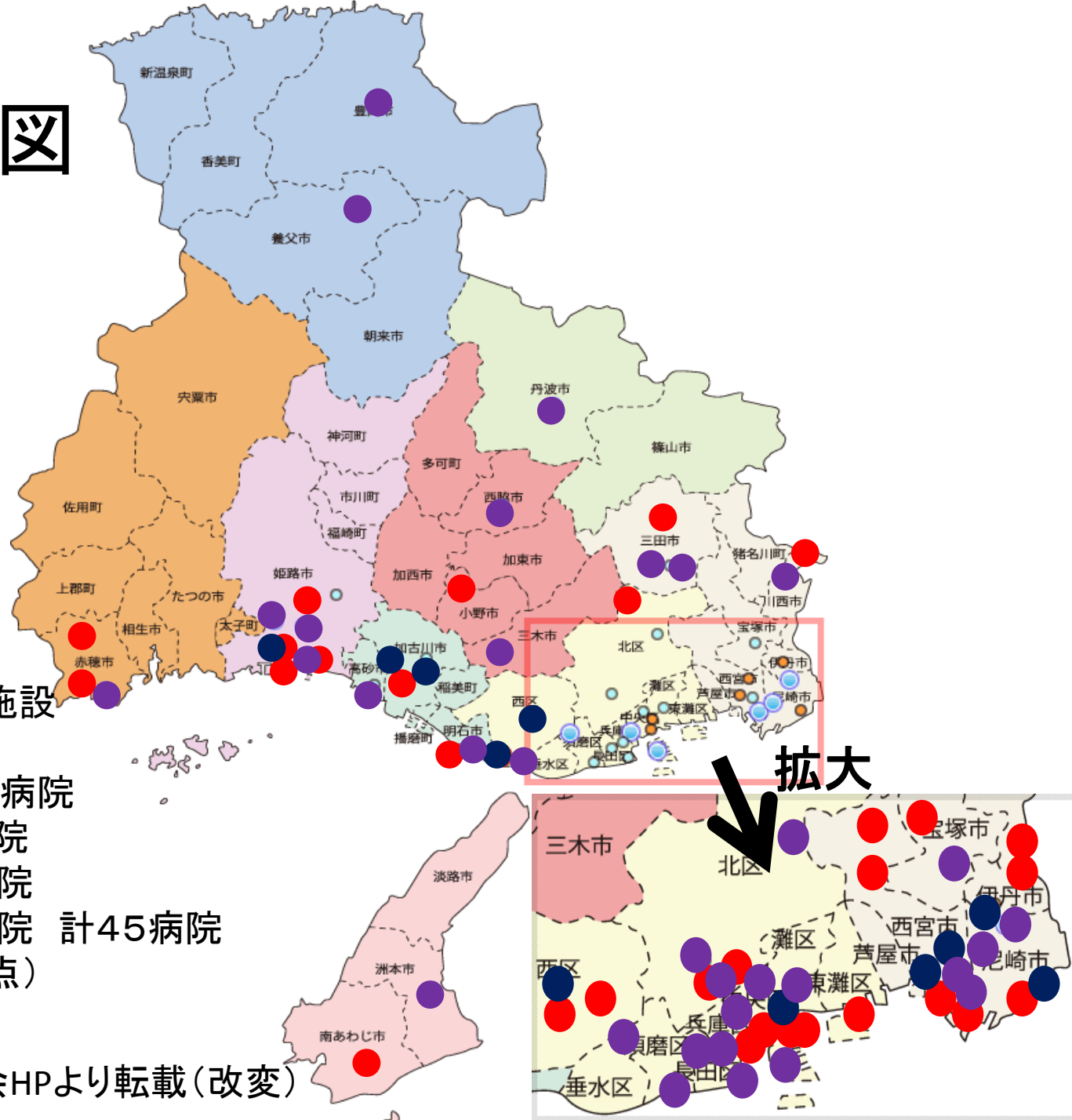
兵庫県地図

● ART登録施設: 31施設

がん診療連携拠点病院

- 国指定: 14病院
 - 県指定: 10病院
 - 準拠点病院: 21病院 計45病院
- (平成25年7月時点)

兵庫県がん診療協議会HPより転載(改変)



兵庫県がん・生殖医療ネットワーク(仮称)設立に向けて

兵庫県がん診療連携協議会に所属する
がん診療施設

(兵庫県がん診療拠点病院とそれに準ずる施設)

情報交換

兵庫県産科婦人科学会に所属する
生殖医療施設

(日本産科婦人科学会が認定する生殖補助医療登録施設)

兵庫県がん・生殖医療ネットワーク(仮称)の設立準備

- ・ネットワーク参加施設の募集
(対応可能な生殖医療機関は調査済です)
- ・世話人会メンバーの推薦
がん診療側：
生殖医療側：兵庫県産科婦人科学会から指名予定
- ・第1回世話人会の開催
「がん・生殖医療相談室」の窓口設置場所の決定など
- ・「第1回兵庫県がん・生殖医療研究会(仮称)」の開催

兵庫県がん・生殖医療ネットワーク設立

兵庫県がん・生殖医療ネットワーク

第1回講演会 開催のお知らせ

日 時：平成28年1月7日（木） 18：30～19：35

場 所：兵庫医科大学西宮キャンパス（西宮市武庫川町1-1）

9号館5階 9-1 講義室

[連絡先]兵庫医科大学産科婦人科学講座医局 TEL 0798-45-6481

参加費：2000円



阪神武庫川駅の西宮側（西出口）改札を出て、
線路沿いを西へ。

8号館を南に下って阪神高速手前の9号館の1階
入口よりお入りください。

エレベーターで5階まで上がっていただき、
講演会場の9-1 講義室にお越し下さい。

専門医生涯研修会シール
日本産婦人科医会シール
日本専門医機構受講証

が発行されます。

※ e 医学会カードをご持参ください。

18：30～18：35

開会挨拶：「兵庫県がん・生殖医療ネットワークの設立について」

兵庫医科大学 産科婦人科学 主任教授 柴原浩章

18：35～19：35

特別講演：「若年がん患者に対する妊娠性温存の診療

～がん・生殖医療連携ネットワークの必要性～」

座長：兵庫医科大学 産科婦人科学 主任教授 柴原浩章

演者：聖マリアンナ医科大学 産科婦人科学 教授 鈴木 直先生

19：35～19：40

閉会挨拶：兵庫医科大学病院 病院長 難波光義

症例数に関わらず、興味をお持ちの先生の多くの参加をお待ちしております。

当日は、ご参加頂いた確認のため、ご施設名、ご氏名のご記載をお願い申し上げます。なお、ご記載頂いたご施設名、ご氏名は医薬品および医学・薬学に関する情報提供のために利用させて頂くことがございます。何卒ご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成28年1月7日

- ・キックオフミーティング
- ・第1回世話人会

兵庫県がん・生殖医療ネットワーク

がん患者さんの妊孕能温存のための流れ

がん患者
がん診療施設

→ すみやかにがん治療を開始

妊孕能温存に関する情報提供の依頼

窓口：当科

→ 妊孕能温存カウンセリング

紹介先：生殖医療施設
(当科含む3施設)

→ 妊孕能温存処置を施行

