

K-net部会主催研修会
待ったなしの癌治療シリーズ
(産婦人科)

婦人科および若年がん患者に 対する妊孕能温存について

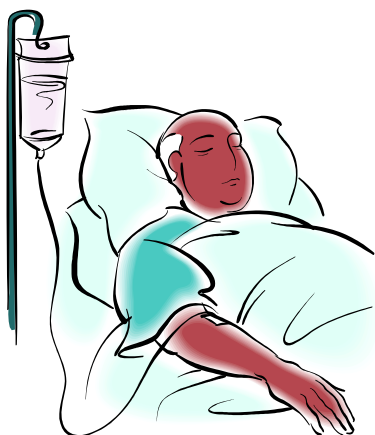
広島市立広島市民病院
産科・婦人科
依光 正枝
2016・3・3

<はじめに>

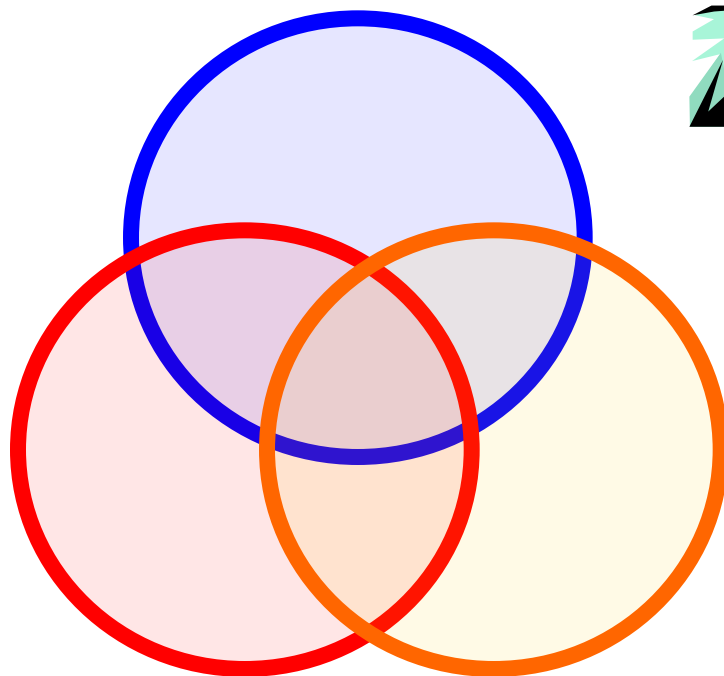
悪性腫瘍患者に対する妊孕性温存療法
を提供する医療を**がん・生殖医療**
(Oncofertility Treatment)と呼ぶ。
2007年に提唱された新たな概念である。
(Northwestern大学 Woodruff教授)

がん治療=集学的治療

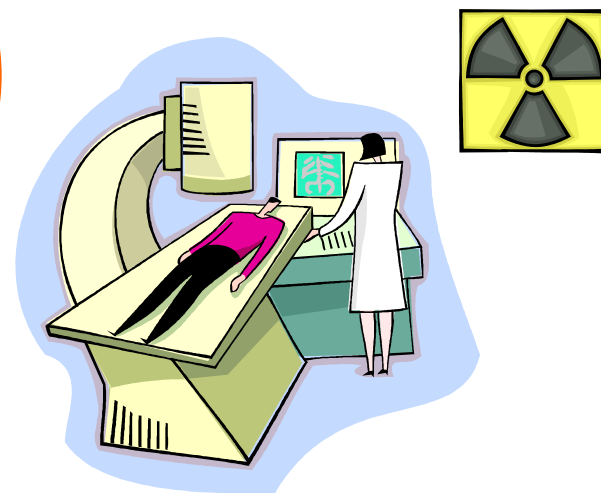
手術療法



化学療法



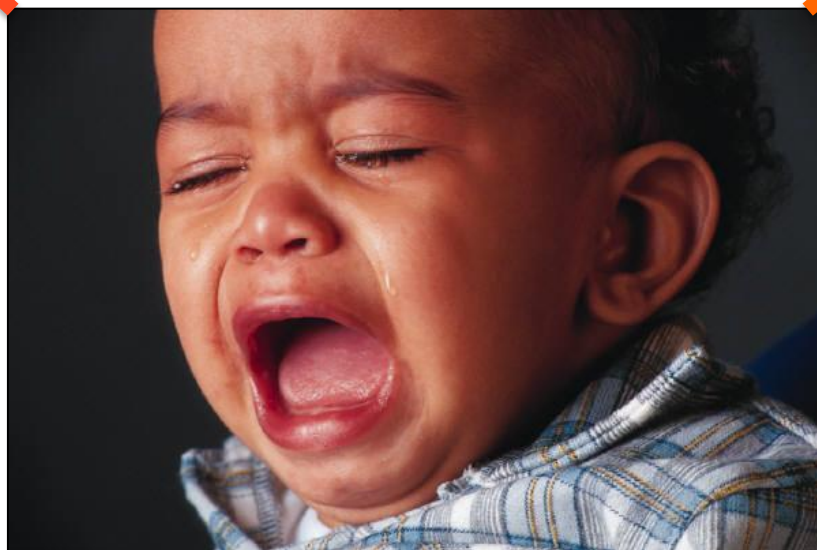
放射線療法





長期生存

寛解



妊孕性の温存も求められる時代となってきた

がん治療施設

患者

これまでのがん・
生殖医療

研究者

産婦人科施設

腫瘍

周産期.....生殖

がん治療施設

心理士 看護師
カウンセラーなど

患者

理想的ながん・
生殖医療

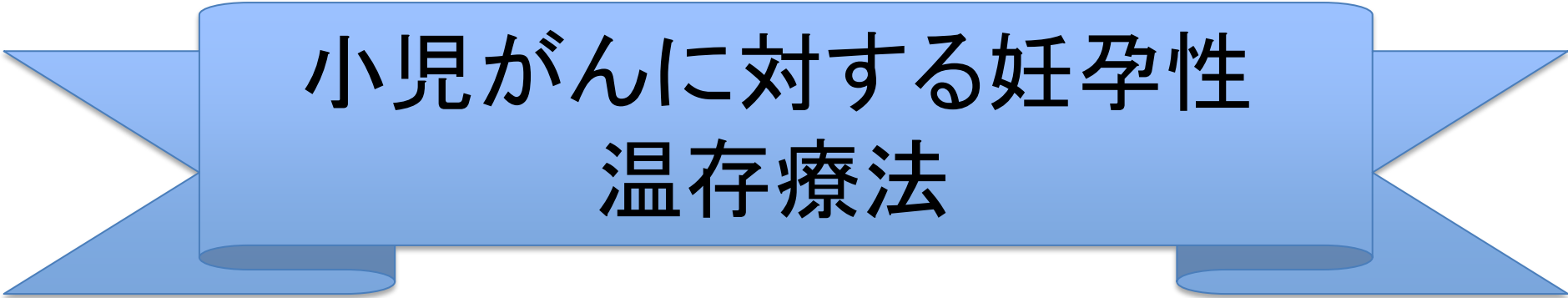
研究者

産婦人科施設

腫瘍

周産期

生殖

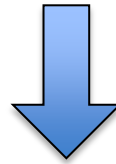
A blue ribbon banner with a 3D effect, featuring a central rectangular section and two triangular flaps extending to the left and right. The banner has a subtle shadow and a slight gradient.

小児がんに対する妊孕性 温存療法

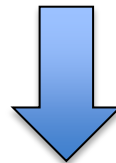
小児がんに対する妊孕性温存

白血病・悪性リンパ腫などの血液疾患、脳腫瘍、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫などの頻度が高い。若年性女性では甲状腺がん・卵巣がん・子宮頸がん・乳がんの頻度が多い。

進行が早く、早期から転移しやすいが化学療法・放射線療法に対して感受性が高いものが多い。



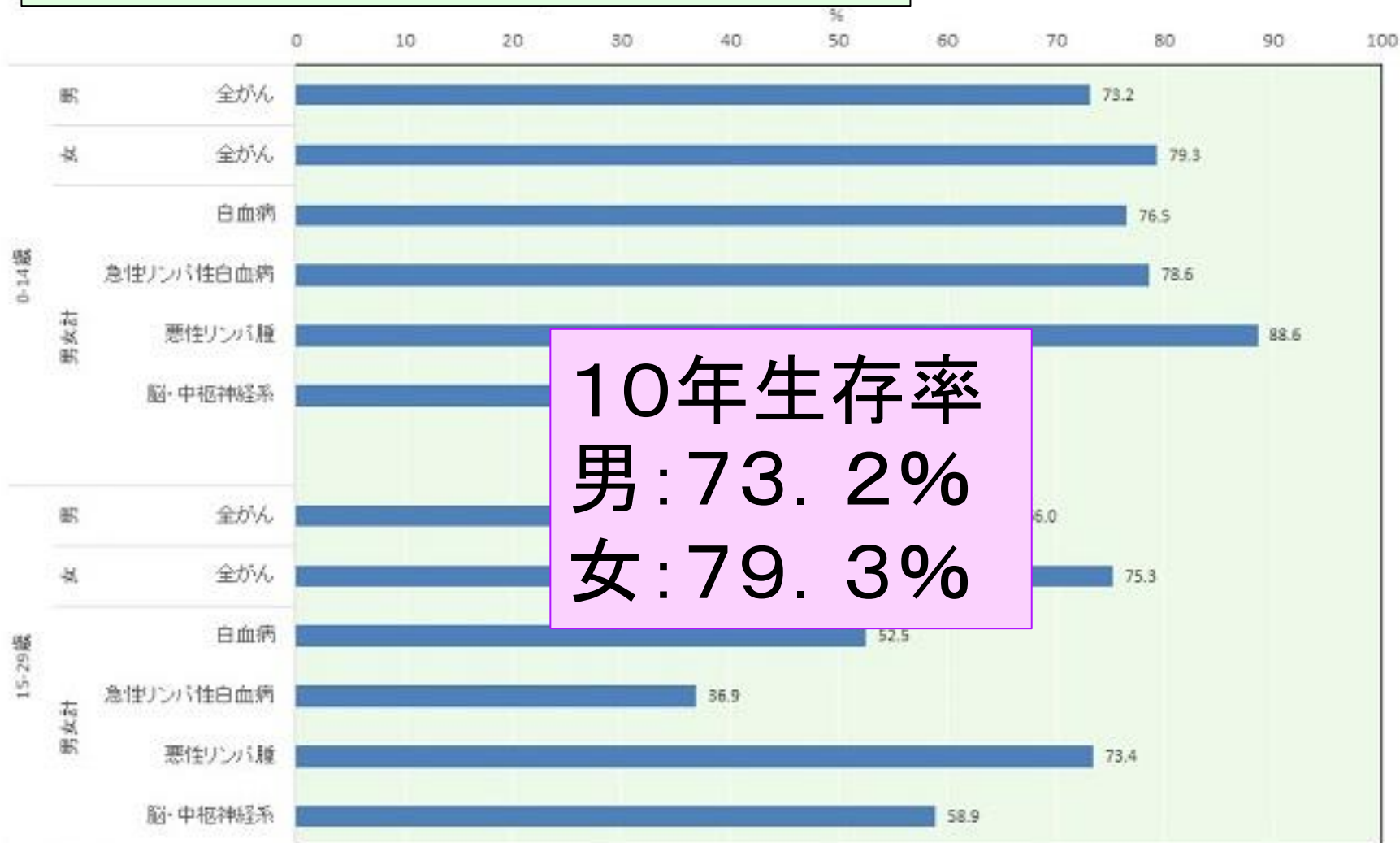
近年の医学の進歩に伴い、小児がん患者の生存率は飛躍的に上昇した。



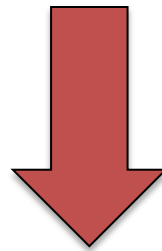
治療後の妊孕性の低下が問題

小児がんサバイバーの患者の女性の妊娠率は同胞女性に比して0.81と低値
(Green M, et al: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 27:2677-2685, 2009)

部位別10年相対生存率 (0~29歳:2002~2006年追跡例)



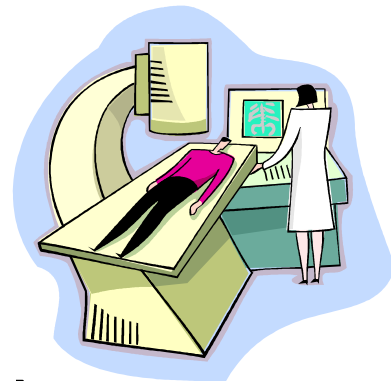
小児がん患者における妊孕性
の低下とは？



化学療法・放射線療法・手術療法に
よる不可逆的な卵巣機能障害

<手術療法>

- ①卵巣周囲の癒着による不妊
- ②治療のための卵巣摘出（外科的閉経）



<放射線療法>

① 卵巣もしくは卵巣周囲への放射線治療

成人: 4~6Gy

小児: 10~20Gy

(10歳 18.5Gy 20歳 16.5Gy 30歳 14.3Gy)

② 脳への照射: 30Gy以上

卵巣機能をコントロールする卵胞刺激ホルモン(FSH)
と黄体形成ホルモン(LH)

10~20Gy以上で卵巣機能不全の可能性が上昇

＜化学療法＞

化学療法によって生じた稀発月経、無月経、無排卵症などを化学療法誘発性無月経と称する

発生頻度は20～100%と報告されている

治療開始～1年以内に発症した3ヶ月以上の無月経

- 1: 年齢
- 2: 化学療法の種類
- 3: 投与量



＜化学療法薬による性腺に対するリスク分類＞

高リスク	中リスク	低リスク
シクロフォスファミド	シスプラチン	メトトレキサート
クロラムブシル	アドリアマイシン	5-FU
メルファラン		ビンクリスチン
ブスルファン		ブレオマイシン
ナイトロジェンマスタード		アクチノマイシンD
プロカルバジン		

＜化学療法薬による性腺に対するリスク分類＞ ～造精機能障害リスク～

遷延性無精子症： 精巣への放射線照射(2. 5Gy)
クロラムブシル
シクロフォスファミド
プロカルバジン
メルファラン シスプラチン カルボプラチン

思春期前治療による

成人期の無精子症： BCNU CCNU

無精子症の可能性： ブスルファン BCNU ナイトロジェンマスタード
アクチノマイシンD

一時的な乏精子症： ドキソルビシン シトシナラピノシド ビンブラスチン
ビンクリスチン フルオロウラシル メトトレキサート
ブレオマイシン エトポシド ダカルバジン

造精障害少ない： プレドニン

造精障害なし： インターフェロン

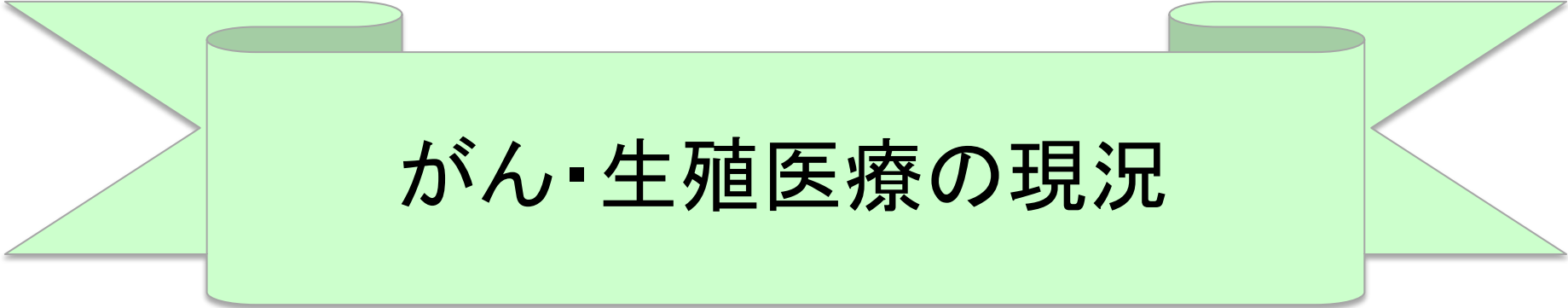
不明： オキザリプラチン イリノテカン モノクローナル抗体
タキサン系 チロシンキナーゼ阻害剤

<放射線・化学療法の配偶子への遺伝的影響>

治療を受ける患者が父親であっても母親であっても全体として遺伝疾患は増加しない

母親が強い催奇形性のある治療を受けた場合に生まれてくる児の男女比は有意に差がある。
(女児が多い X染色体に致死的異常があった場合生存できないためと考えられている)

潜在的に遺伝子への影響が推測されること、少なくとも精子は治療後2年でも遺伝的影響が残る可能性がある(精子凍結も考慮)



がん・生殖医療の現況

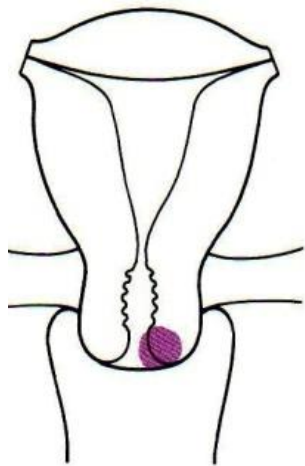
＜妊孕性温存治療ガイドラインによる指標＞ （デンマーク生殖医学会）

- ★5年生存率が50%以上見込めること
- ★治療によって50%以上の確立で不妊症になると見込まれること
- ★35歳未満であること
（上記3つは柔軟に対応する）
- ☆卵巣転移の兆候がないこと
- ☆説明と同意が行われていること
- ☆前もって化学療法をおこなわれていても受諾可能

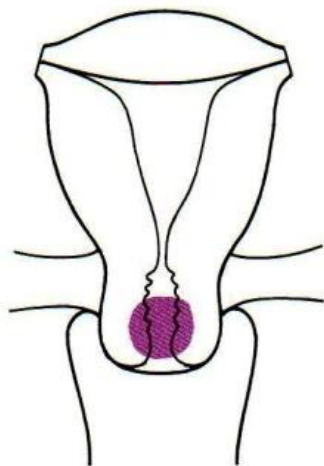
<妊孕性温存治療の分類: 2006年ASCO>

標準治療	試験的治療
凍結卵	卵子凍結
性腺遮断(放射線治療)	卵巣組織凍結
卵巣位置移動術(放射線治療)	GnRHαアゴニスト
広汎子宮頸部切除術 (子宮頸がん)	
その他の婦人科手術	

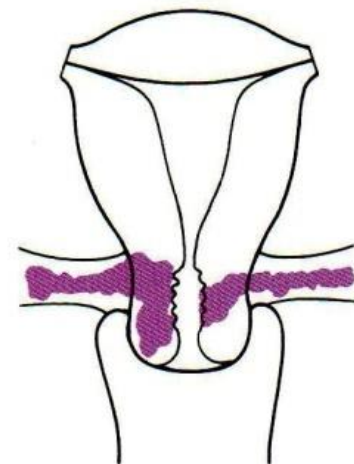
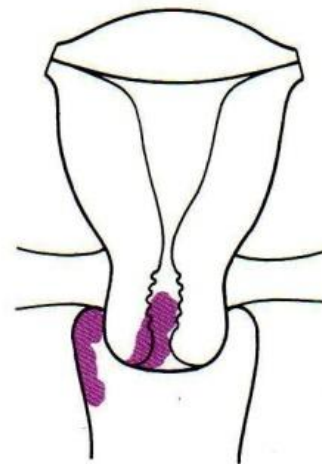
I 期



II a期



II b期



I 期

I a1

I a2

I b1

I b2

手術療法

子宮温存が可能なステージ

放射線化学療法

<主な術式>

①子宮頸部円錐切除術

単純子宮全摘(膣式・腹式)

準広汎子宮全摘

広汎子宮全摘

②広汎子宮頸部摘出術

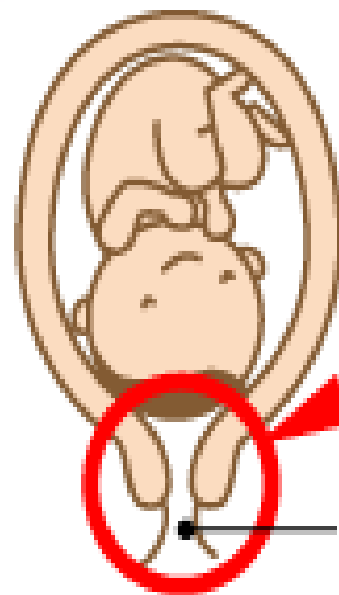
(ロボット支援下手術)

<①子宮頸部円錐切除術>

子宮頸部異形成および子宮頸部初期癌に対して正確病巣のひろがりならびに組織型を決定するために行う。診断とともに症例によっては根治術となる。



問題点：流早産のリスク



まだ閉じていなければ
ならない時期に
子宮口が開いてしまう

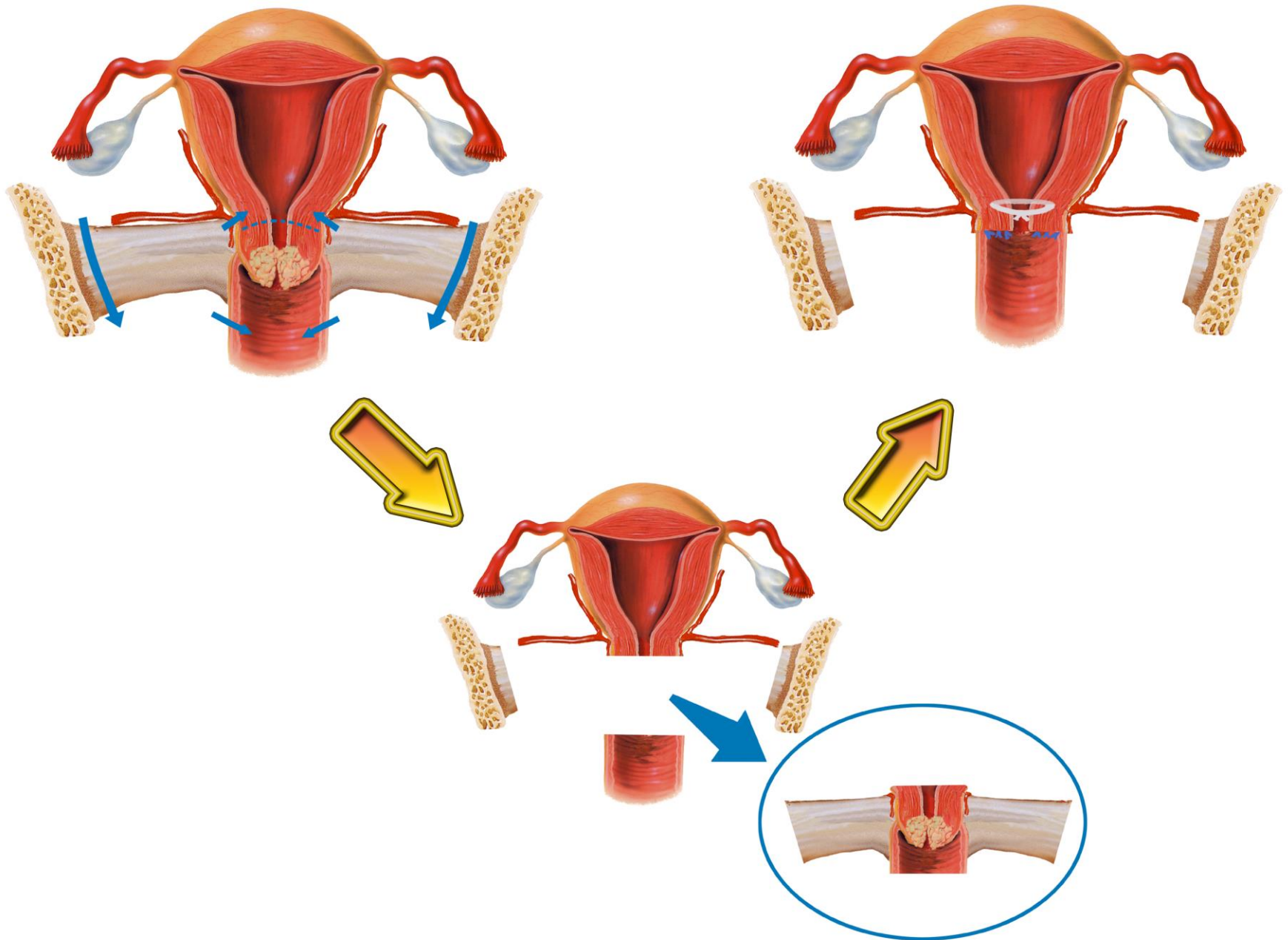
子宮頸管

＜②広汎子宮頸部摘出術＞

浸潤子宮頸癌のなかで妊娠の希望があり一定の基準を満たした症例に対して施行している。

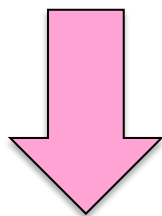
- ◆腫瘍径が2cm (-3cm)以下
- ◆明らかなリンパ節転移、遠隔転移なし
- ◆妊孕性温存の強い希望がある
- ◆年齢：40歳以下
- ◆組織型：扁平上皮癌、腺癌
- ◆明らかな不妊原因なし

広汎子宮頸部切除術 (Radical Tracherectomy)



<広汎子宮頸部摘出術の問題>

妊孕性温存手術ではあるが、妊孕性や周産期の予後はまだまだ課題が大きい



不妊 流産 早産の問題

妊娠率: 19.5%

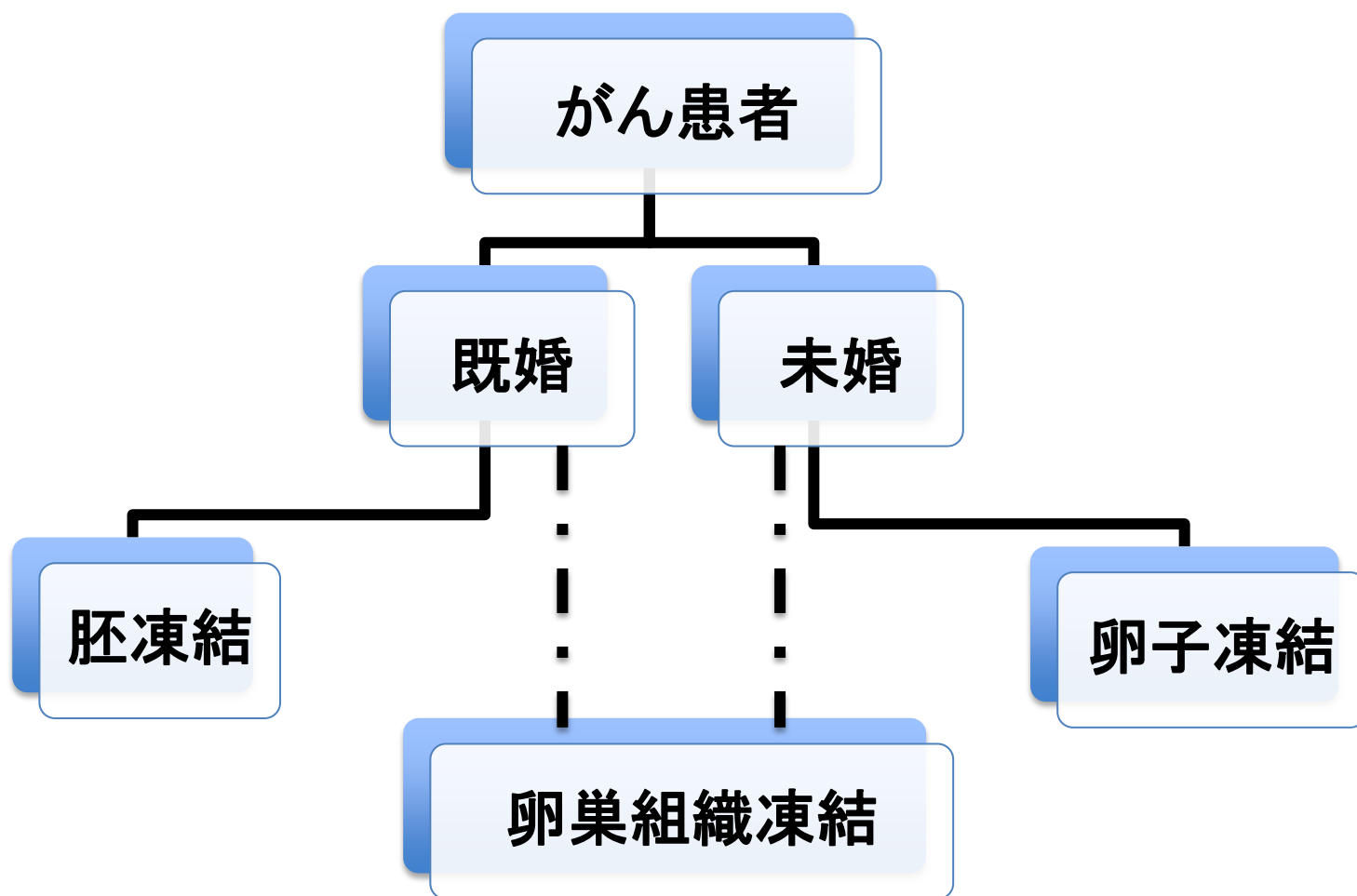
出産率: 16.5%

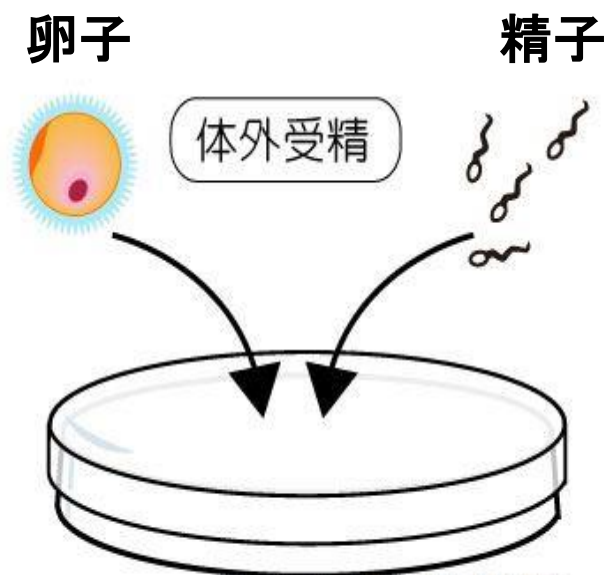
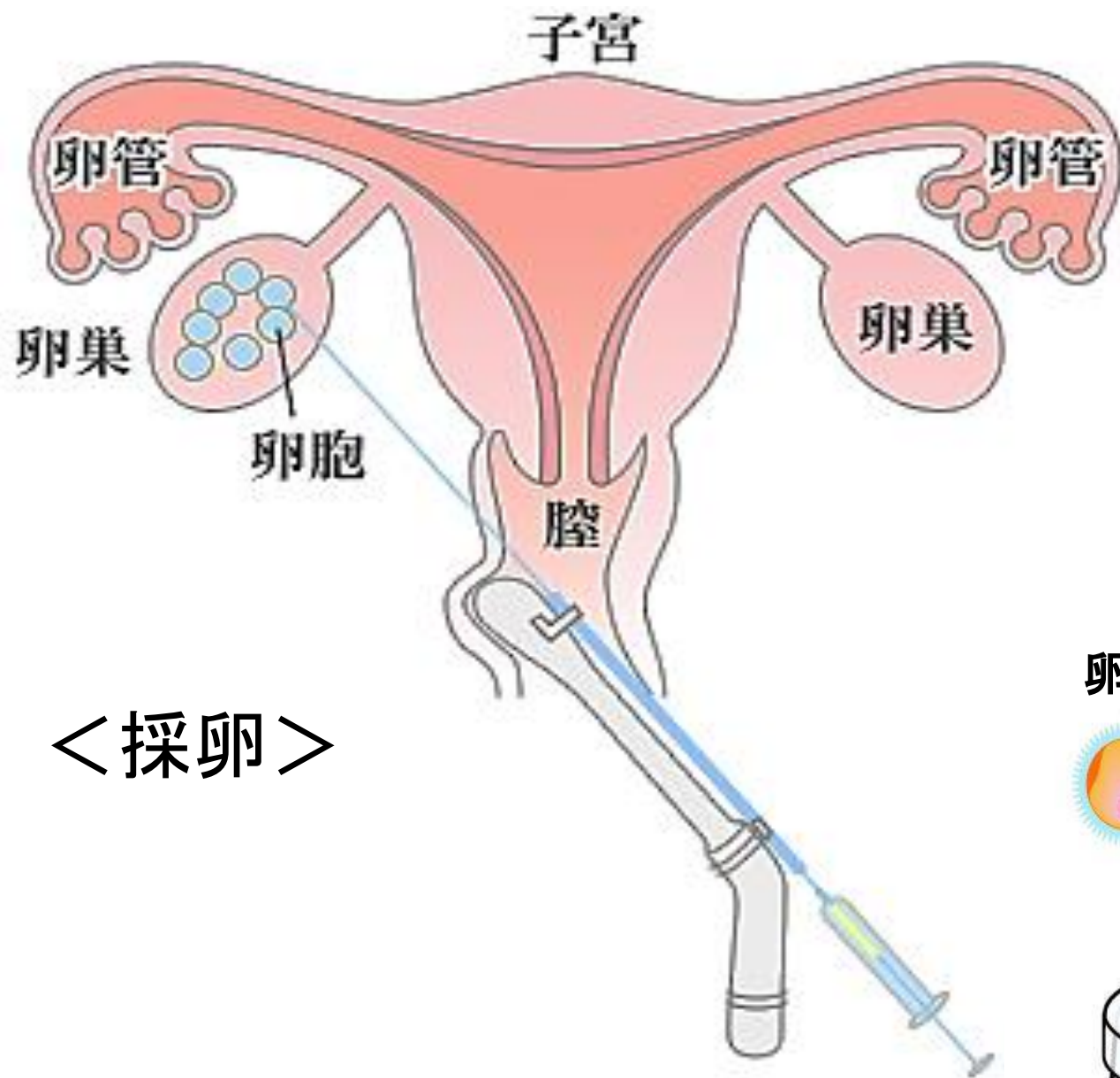
流産率: 27.9%

早産率: 20%

満期産: 52.1%

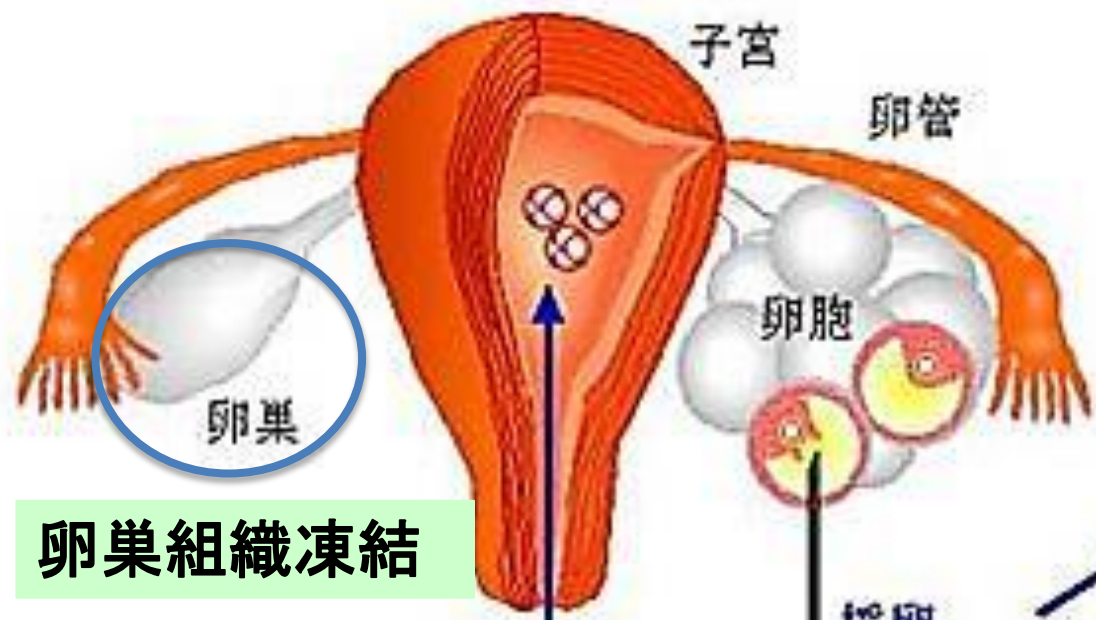
<妊孕性温存療法の方法と社会的適応>





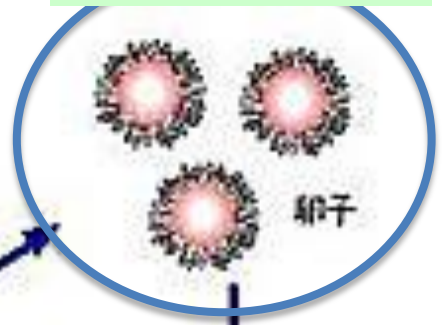
In Vitro Fertilization - Embryo Transfer (IVF-ET)

- 1 卵巢刺激
- 2 採卵
- 3 媒精 体外受精
- 4 胚移植

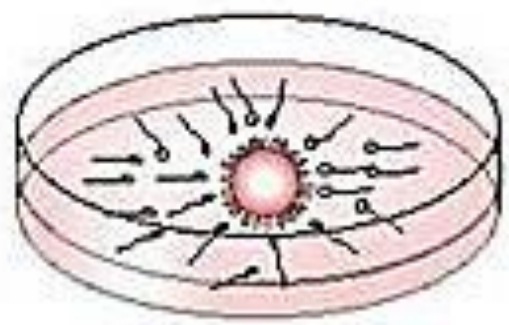


卵巢組織凍結

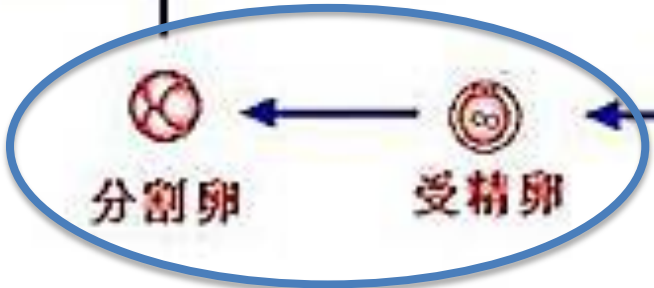
未受精卵子



媒精・培養



胚移植



受精卵

分割卵

受精卵

①未受精凍結卵子

配偶者がいなくても可能

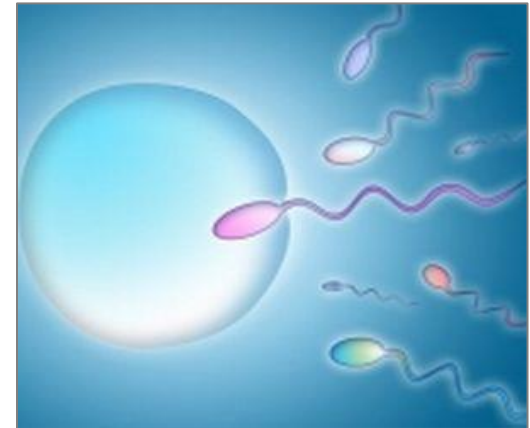
以前は凍結保護剤の浸透が悪く、融解後の卵子生存率が低かったが現在は約50%と進歩している

→『もはや試験的ではない技術』との見解が得られている

採卵が必要なため、治療までの時間がない患者には不適切
(通常2～3週間)

36歳未満で卵子1個あたりの生児獲得率は4～5%と低い
(たくさんの卵子が望ましい)

経腔的な操作が必要



②卵巣組織凍結

多数の卵子が保存できる
卵巣機能が温存できる
経膣操作が不必要

腫瘍細胞の混入の可能性

＜がん種類別卵巣転移リスク分類＞

高リスク	中リスク	低リスク
白血病	乳がん stⅣ期	乳がん stⅠ～Ⅱ期
神経芽細胞腫	浸潤性小葉癌	浸潤性乳管癌
Burkittリンパ腫	結腸がん	子宮頸部扁平上皮癌
	子宮頸部腺癌	Hodgkinリンパ腫
	非Hodgkinリンパ腫	横紋筋肉腫
	Ewing肉腫	Wilms腫瘍

＜まとめ＞

☆小児がん 若年女性の生存率は飛躍的に上昇している。がんサバイバーが将来的に妊娠を望まれることは当然のことであり、われわれがん治療従事者はその子の将来も見据えて治療にあたる必要がある。

☆生殖組織は容易にダメージをうけるため、治療開始前から妊孕性温存について考えないといけない。

☆我々産婦人科の間でも連携をとる必要がある。

ご清聴いただきありがとうございました
このような機会をいただき感謝しております
今後ともどうぞよろしくお願いいたします！



赤坂離宮にて