

A-PART 日本支部学術講演会 2006 要旨集

平成 18 年 7 月 17 日
都市センターホテル

ご挨拶

会員の皆様におかれましては、ますますご健勝の段お慶び申し上げます。この度はA-PART日本支部学術講演会2006の開催に際しましては、多大なご支援を賜り誠にありがとうございました。

わが国における生殖医療補助技術は、目覚ましい発展を遂げるとともにその裾野を広げ、確実に患者様にフィードバックされつつあります。その結果、平成15年度においては、10万件を超える治療周期が実施され、1万7千人の出生児を得るに至っています。また、これらの技術の進展は、従来の生殖医療の枠を越えて新しい可能性をもたらしています。

すなわち、卵子採取技術ならびに卵子凍結法の確立は、悪性腫瘍の治療により不妊を招来する未婚女性患者様に対して、卵子の凍結保存により妊孕性を温存することを可能にしました。A-PART日本支部ではこれまで、悪性腫瘍の未婚女性患者様に対し、治療後の妊孕性を温存する目的での卵子凍結保存について、研究および議論を重ね、只今、日本産科婦人科学会へ申請の段階に入っております。

本講演会は、悪性腫瘍、特に白血病における治療と不妊への対応の現状について、またこれらの患者様からの卵子凍結と保存についての現状をご理解いただくという趣旨で企画いたしました。講演は、白血病治療のための造血細胞の移植医療の現状と患者様の声を、岡山大学医学部教授の谷本光音先生、全国骨髄バンク推進連絡協議会会長の大谷貴子氏、および、札幌北榆病院の山崎奈美恵氏にお願い致しました。また、白血病の患者からの卵子採取と卵子凍結保存について、加藤レディースクリニック寺元章吉先生、および加藤レディースクリニック桑山正成先生にお願い致しました。これらの講演を通して、生殖補助医療より派生した新しい可能性について、いろいろな観点から、参加者の皆様と議論を交わしたいと存じます。

平成18年7月17日

A-PART 日本支部
支部長 宇津宮隆史

A-PART 日本支部学術講演会 2006 プログラム

1. 日時 2006年7月17日 月曜日（祝日）9:00～14:00
2. 会場 都市センターホテル「コスモスホール」（3階）
〒102-0093 東京都千代田区平河町2丁目4番1号、TEL 03（3265）8211
3. プログラム
 - 8:30～ 受付
 - 9:00 開会の辞 宇津宮 隆史 A-PART 日本支部支部長（セント・ルカ産婦人科）
 - 9:05 Session1:「悪性腫瘍患者の治療と不妊症対応への現状」

座長 長田 尚夫（日本大学医学部 産婦人科）
吉田 仁秋（吉田レディースクリニック）

演題1 「造血細胞移植医療と不妊症への対応の現状」
谷本 光音（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻）

演題2 「聞いて！患者の叫びを」
大谷 貴子（全国骨髄バンク推進連絡協議会）

演題3 「骨髄移植患者におけるカウンセリングの体制の実際」
山崎 奈美恵（特定医療法人 北楡会 札幌北楡病院）
 - 11:10 休憩
 - 11:30 ランチョンセミナー 「白血病患者からの卵子採取と凍結保存」
協賛 栄研化学株式会社、東ソー株式会社

座長 神谷 博文（神谷レディースクリニック）
越知 正憲（おちウイメンズクリニック）

演題1 「白血病患者からの採卵」
寺元 章吉（加藤レディースクリニック）

演題2 「卵子の凍結保存の現状」
桑山 正成（加藤レディースクリニック 先端生殖医学研究所）
 - 13:25 Session2:「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子保存による妊孕性の維持」

座長 河村 寿宏（田園都市レディースクリニック）

演題 「A-PART 日本支部における悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子採取凍結保存に対する取り組み」
宇津宮 隆史（セント・ルカ産婦人科）
 - 13:45 A-PART 日本支部総会
 - 14:00 閉会の辞

以上

Session1 : 「悪性腫瘍患者の治療と不妊症対応への現状」

「造血細胞移植医療と不妊症への対応の現状」

谷本 光音（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻）

今日の医療の進展はめざましく、昨日は不可能であったことが翌日には可能になる分野がある反面、何十年間も変わらない分野もあります。がん医療の各分野では、患者さんの生存率の向上といった治療成績は前者に属するものが増えてきていますが、患者さんの QOL（生活の質）の向上といった事柄は後者に属していることが多い傾向にあります。さらに、患者さんの妊孕性の温存に関しては多くの医療機関で手付かずの状態が長く続いていました。医師をふくむ医療者側の怠慢が大きな原因のひとつであると共に、医療成績の急激な向上により多くの患者様が永く生きていくことが可能になったことが、こうした重要な社会的問題に対する意識のズレを生んでいるとも考えられます。

本講演では、いわゆる骨髄移植（現在は造血幹細胞移植という。）医療の経験を通して、演者がこれまでに感じてきた妊孕性の温存に関する医療の現実とこれに対する素朴な疑問、さらに最近の自己決定権に基づく医療の中で、この問題について思い悩む患者様への立場を明確にする必要性を痛切に感じてきた事柄を中心に述べてみたいと思います。

今ある困難性は、明日の可能性に繋がり、そして明後日には解決に導かれることを祈って、平成 16 年 12 月に日本造血細胞移植学会は患者様と共に歩むことを会員一同で誓いました。この学会の精神に基づいて、今後は「がん」になっても何も失わない社会、失わせない社会、「がん」と向き合っ
て共に戦える社会を作りあげ、これを次の世代に向けた大きな運動に発展させていきたいと思っています。

多くのがん患者様にとって優しい社会作りをすることこそが、高齢化が進む現在に必要なとされる姿勢です。さらに、がん患者様が安心して次の世代に希望を託せる社会となるためには、多くの力の結集が必要であり、その一歩は今始まったばかりですが、私たち「がん診療」を行う立場から考えている今出来ることを中心に述べたいと思います。

Session1 : 「悪性腫瘍患者の治療と不妊症対応への現状」

「聞いて！患者の叫びを」

大谷 貴子（全国骨髄バンク推進連絡協議会）

私たち白血病患者は今や不治の病ではなく、ほとんどの者が社会復帰を果たしています。しかしながら、長い間の抗がん剤による治療の影響で不妊という辛い現実を突きつけられ、嘆き悲しむ患者が大勢いることも忘れてはなりません。本日、私は、私自身の悲しい経験をもとに卵子セルフバンキングのお手伝いをさせていただいた経緯、それにとまなう多くの患者さんの悲喜こもごもの体験をお話しさせていただきたいと考えています。

患者さんにとって何が悲しいか・・・それは、「情報」がないことです。白血病の治療そのものにおいても様々な方法があります。もしその情報を知らされなければ・・・命に直結することもあります。それは、とても恐ろしいことです。また、抗がん剤治療の前に不妊になる可能性があることを知らされていないければ・・・それは、とても悲しいことです。「情報」をいただければ、その先の選択は本人の問題です。今やインターネットというツールもあり、「情報」というアイデアをいただければ、患者さんは先に進めます。つまり、「不妊になるかもしれない」という情報を得ることができれば、抗がん剤治療前に未受精卵子保存のシステムに行きつきます。同じ病院で治療を受けている人が、その情報を知っていたか否かでその後の人生に大きく影響してしまいました。片や、将来のお母さんの夢を描いておられます。片や、「あのときに死ねばよかった。私の人生返してよ！」と叫び続けています。とてもとても悲しいことです。

もちろん、本音はどの患者もさんも命を助けてくださったことに心から感謝をしています。その輝けるいのちをさらに光輝くものにするためにも、人生そのものを助けてほしいのです。それは決して贅沢なことではないと思います。普通のお嫁さんになり、普通のお母さんになりたい・・・普通の人生であり続けるためにも多くの患者さんたちが治療前の卵子セルフバンキングを知る機会、人生を考える機会を作っていただきたいと切望いたします

Session1 : 「悪性腫瘍患者の治療と不妊症対応への現状」

「骨髄移植患者におけるカウンセリング体制の実際」

山崎 奈美恵（特定医療法人 北楡会 札幌北楡病院）

骨髄移植患者にとって「白血病」と診断されてから、「骨髄移植」という治療をおこなうまでの間には本当に様々な心の葛藤が渦巻いている。その中で移植コーディネーターとして患者本人や家族へのカウンセリング体制と、今回卵子保存を試みた女性とのかかわりの中で得たもの、そして今後の卵子凍結保存を希望される患者さんへのカウンセリング体制について考えてみる。

告知という医療行為については現在はインフォームド・コンセント（IC）が用いられている。特に白血病の場合には、骨髄移植の選択やそれにとともなう危険性などさまざまな問題があるため、これらに対する詳細な説明や承諾は重要である。そして挙児を希望する女性患者に対しては卵子凍結保存に関する情報を正確に説明し、患者本人の意思を尊重したケアが重要である。しかし、昨年、全国の造血細胞移植施設を対象に卵子・精子保存に対する IC および援助の実際を調査したところ、結果は卵子保存に関しては「全員にしている」という施設は 19%にすぎず、「まったく説明していない」という施設が 23%もあった。当院でも多くの医師は倫理的な問題とこれまでの移植後の患者の妊娠出産が難しいことなどから、告知の際には卵子保存や精子保存について積極的には説明していないのが現状であった。

当院における移植コーディネーターは私 1 名であり、造血細胞移植コーディネーターと腎臓移植コーディネーターを兼任している。血液疾患の患者さんが骨髄バンクに患者登録する際には、IC 時もしくは IC 終了後に患者・家族と面接をおこなっている。そして骨髄バンクのコーディネーター概要や費用、社会福祉資源の利用などを説明し、何かあればいつでも呼んでください、と伝えている。当院の病室はすべて個室のため、ほとんどの場合、病室で面談を行うことができる。また、私が所属している部署には独立した面談室があり、データが落ち着いている時はリハビリを兼ねて私の部署に尋ねてくる患者も多い。10 代、20 代前半の患者の場合、父親や母親とのかかわりも強く、親だけが頻繁に相談にくることも少なくない。

現在、造血細胞移植コーディネーターとして病院に勤務しているものは把握している限り全国で 9 名である。肝臓や腎臓などの臓器移植コーディネーターと比較するととても少ない数である。移植コーディネーターの役割には「患者・家族への十分な情報提供」「移植により生じる心理社会的問題の援助」などがある。相談の中には出産に関する問題も少なくない。必ずしもすべての患者が卵子保存できるわけではなく、できたとしても将来妊娠・出産ができる保障はないが、昨年、19 歳の悪性リンパ腫の女性患者とのかかわりで、本人の挙児に対するニーズを受け、卵子凍結保存について調査・連絡調整などを行い、本人は卵子保存を試みる事ができた。そして、実際保存には至らなかったが、闘病意欲が向上し前向きに移植に立ち向かう事ができた。また、本人より、もし移植後に卵子保存の話を知っていたら、結果は同じであれば医師に対して「なぜもっと早く説明してくれ

なかったのか・・・」という思いになったであろう、と患者の「知る権利」についての思いを話してくれた。担当医は、病名告知の際や化学療法開始の前の早い段階で卵子保存に関する IC をおこない、挙児を希望する患者のためにも移植患者用の卵子保存についての IC 基準の作成を早急に行う必要がある。そして、われわれ移植コーディネーターや看護師、ソーシャルワーカー等は医師と協力して患者さんのニーズを理解し、それぞれの施設において相談しやすいカウンセリングの体制を確立する必要があると思われる。

「白血病患者からの採卵」

寺元 章吉（加藤レディスクリニック）

卵巣機能の廃絶が予想される生殖適齢癌患者の未受精卵子または受精卵子の凍結保存は、絶望の中で治療する彼らに将来の挙児可能性を残し生への意欲を喚起するうえにおいて極めて重要である。この目的の完遂のためには、健常者でない患者への身体的侵襲を最小とする臨床技術、効率的な卵子凍結保存技術、治癒後の凍結融解胚移植技術の確立、そして正常卵子作成のための卵巣刺激法と準備期間確保が要求される。現在技術的な諸問題はほぼ解決しているが、“正常卵子作成のための準備期間”の重要性についてはまだ周知されるに至っていない。その種類により程度の差はあるものの、抗癌剤投与後は多くの例においてF S Hが上昇する。このF S Hの上昇は、多数回投与後は恒常の上昇を来す危険性が高く最悪無月経に至るが、最初の数回の投与でも、たとえ一時的な上昇で一定期間後正常に復するとはいえ、月経周期を乱すには十分である。また不適当なピルの服用は月経周期を深刻に攪乱し、さらに GnRHa 製剤の投与は完全な無月経を来す。いずれにしても卵子成熟化のメカニズムに対する悪影響は甚だしい。一端このような正常卵子供給のシステムが破壊された状態になると、良好卵子獲得は困難となり復旧に要する期間は2ヶ月以上となる。しかるに卵子獲得に許された時間は、大半が2ヶ月未満なのである。ここに我々の苦悩がある。このようなこの問題に関して癌治療医と不妊治療医は、一定準備期間後の計画的採卵によってのみ良好卵子が採取可能であるという認識を共有し、原疾患の治療段階初期より互いの情報交換・意思疎通を密にする必要がある。本講演では最初に、過去当院にて行った100余例の造血疾患患者を主とする癌患者の採卵経験を基に、出血や感染の危険性が高い身体的弱者からの採卵法を概説する。続いて健常者の体外受精と比較し、癌治療者における良好卵子回収の問題点を解説する。そして最後に、上記諸問題を解決する上においてなぜクロミフェン周期が有効なのかを述べたい。慎重な卵子採取計画に基づいた卵巣刺激法とは何か？彼女らの将来に挙児の希望を灯す術を参加される方全てと考えたい。

「ヒト卵子の凍結保存の現状について」

桑山 正成（加藤レディースクリニック 先端生殖医学研究所）

はじめに

新しい低温保存理論をもとにした画期的な凍結保存方法として、近年、様々な哺乳類胚でその有効性が示されているガラス化保存法の応用により、これまで困難であった受精前の卵子の凍結保存が可能となった。我々は、さらに超急速冷却法を導入した独自のガラス化保存法を開発し、ヒト卵子の凍結保存の臨床技術化に成功した。

本講演では、ヒト卵子の凍結保存の意義、技術的背景とこれまでの臨床成績、また本技術の臨床場面での応用について概説する。

1. 生殖医療分野における卵子凍結保存の意義

(1)卵子セルフバンク(本人利用のための卵子バンク)

1)ガン患者における治療後の妊孕能維持

未婚女性における白血病などでは、骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植によりその多くが治療可能となった反面、化学治療のため多量に投与された抗癌剤および放射線治療の副作用によりほぼ全例が不妊となる現実がある。しかしながら、骨髄移植治療前の寛解期に卵子を採取して凍結保存し、治療後、卵子を融解して IVF-ET することにより、この医源性不妊を回避することが可能である。

2)高齢不妊に備えた若年時における卵子保存

3)夫が不妊治療中である高齢婦人の妊孕性維持

(2)卵子バンク（第三者利用のためのバンク）

2. ガラス化保存の技術的背景と実際

(1)ガラス化保存

ガラス化保存法とは、高濃度の凍結保護物質を添加した溶液によって卵細胞を十分に脱水濃縮後、液体窒素への直接注入による急速な冷却により、細胞内外を非結晶化（アモルファス状態）して凍結保存する手法である。この手法は卵子に致命的である「冷温障害」を回避できるだけでなく、保存中溶液内に有害な氷晶が発生しないため、従来 of 緩慢凍結法に比較して、圧倒的に高い凍結保存後の生存性が得られる。また従来法に比較して凍結プロセスが簡易で短時間、プログラムフリーザーなど特別な機器も必要としないため、実用的観点から臨床応用に有効な手法であると考えられる。

(2)ガラス化保存のプロトコール

1. Cryo-protective Agents(CPA)の細胞内浸透（ローディング）。

CPA 平衡とも呼ばれる。細胞内に膜透過性のエチレングリコールと DMSO を浸透させ

るステップ。

2. ガラス化液による卵子細胞内の CPA 濃縮

急速冷却時、それ自体に氷晶を形成しない CPA 溶液（ガラス化液）へ卵子を投入、浸透圧差により細胞内を脱水する。相対的に細胞内 CPA 濃度が約 50%以上に濃縮される。

3. 液体窒素投入による超急速冷却（ガラス化）

Cryotop を用いた超急速冷却法により $-23,000^{\circ}\text{C}/\text{min}$ の高速な冷却速度が得られる。

4. ガラス化転移点以下の温度域での保存

極低温下保存のため、理論的に 1000 年間の保存後も品質の低下はほとんどない。

5. 超急速加温法による融解

Cryotop を用いた超急速加温法により、 $+42,000^{\circ}\text{C}/\text{min}$ の高速な加温速度が得られる。

6. 卵子細胞内 CPA の希釈除去および洗浄

浸透圧緩衝剤としてショ糖を 2 段階で使い、卵子内の高濃度に存在する CPA を、過剰な細胞膨化を防ぎ、生存性の損耗なく希釈、除去する。

(3) ガラス化保存したヒト卵子の生存性

Cryotop を用いたガラス化保存法により、正常卵子の場合、現在では、約 95%の生存率が得られている。また、生存卵子の ICSI 後の正常受精率も 90%以上と、非凍結保存卵子の臨床成績と比較して遜色がない。分割率においても凍結保存による値の低下は認められないが、初期分割期において若干フラグメントの発生率が増加する傾向が見られる。しかしながらその後の胚発生率は良好である。これまで移植を行った 29 症例のうち 12 例に妊娠成立（妊娠率 41%）が確認され、10 例の分娩から 11 人の児が得られている。

おわりに

毒性の低いガラス液と超急速の冷却/融解方法で構成された Cryotop によるガラス化保存法を用いることによって、従来、極めて困難とされていたヒト卵子の凍結保存が可能となった。これにより、白血病患者や卵巣ガン患者など、卵巣あるいはその機能消失によって妊孕能を失う状況に置かれた女性が、卵子の凍結保存により、その後の人生において、自分自身の児を得る道が開かれた。そしてこの女性達の夢を実現するため、我々は世界初の卵子バンク（Future Mother）を設立、すでに 100 名を超える女性達に利用されている。

Session 2 : 「悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子保存による妊孕性の維持」

「A-PART 日本支部における悪性腫瘍未婚女性患者からの卵子採取凍結保存に対する取り組み」

宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科)

生殖能力を有する年齢にある悪性腫瘍女性患者は、生殖毒性を持つ抗悪性腫瘍剤の使用や性腺に対する放射線治療により、悪性腫瘍の治療後における妊娠の可能性が著しく低下あるいは消失することが知られている。

患者が未婚である場合、原疾患である悪性腫瘍の治療前に卵子を採取し、受精前の段階で凍結保存することにより、治療後の妊孕性を温存することができる。そのために必要な技術は、近年の生殖補助医療の飛躍的進歩によりすでに開発済みである。しかしながら、未婚女性からの卵子採取が日本産科婦人科学会の体外受精胚移植の会告に抵触することから、このことに関して正面から取り組む不妊治療医は少なかった。

昨年の本総会において、加藤レディースクリニック、加藤院長から、悪性腫瘍未婚女性患者に対しての卵子採取ならびに凍結保存の許可を日本産科婦人科学会に申請することに関しての提案があった。A-PART日本支部は、この申し出に対して倫理委員会を設置、3回の倫理委員会、1回の識者との意見交換会を経て、本年5月1日、日本産科婦人科学会に対し、A-PART日本支部から臨床研究の実施を申請した。

その内容は、複数施設における悪性腫瘍未婚女性患者における卵子採取、ならびに凍結保存の臨床応用技術の確立するために、A-PART日本支部会員の9施設において、原疾患の主治医、ならびに患者様同意のもと、卵子採取、および凍結を行い、寛解、結婚の後に、その卵子を使用した体外受精胚移植、ならびに出生児に関するデータを収集するものである。現在、この臨床試験の申請内容は、日本産科婦人科学会において審査中である。

本講演では、A-PART日本支部での審議の経緯、ならびに日本産科婦人科学会での審査経過についても報告させていただくとともに、皆様のご意見を伺いたい。

患者様のQOLに寄与するために、この臨床研究の1日も早い実施に向けて努力を続けていきたい。