

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：鈴木 玲子

専攻分野：産婦人科学

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

The Effect of Aromatase Inhibitor on Controlled Ovarian Stimulation for Oocyte Cryopreservation in Adolescent and Young Cancer Patients

(若年がん患者の未受精卵子凍結における過排卵刺激法に対するアロマターゼ阻害薬の効果)

共著者：Yuki Horage-Okutsu, Tai Kawahara, Kentaro Nakamura, Eriko Shiraishi, Hideyuki Iwahata, Yuki Suzuki-Takahashi, Yodo Sugishita, Seido Takae, Nao Suzuki

緒言

思春期および若年成人 (Adolescent and Young Adult: AYA) 世代のがん患者において、近年の飛躍的ながん治療の進歩によるがんサバイバーの増加に伴い、性腺毒性を有するがん治療施行開始前に、生殖機能を温存する妊孕性温存療法が普及しつつある。

乳がんは若年成人女性における罹患率が最多の悪性腫瘍であり、エストロゲン依存性の組織型が70%を占める。妊孕性温存療法として未受精卵子や胚凍結が選択された場合、採卵数を増やすために過排卵刺激が行われることになる。同時に、過排卵刺激による血中エストラジオール値の上昇が悪性腫瘍に及ぼす悪影響が懸念されることから、アロマターゼ阻害薬 (Aromatase Inhibitor: AI) を併用する過排卵刺激法

が選択される (AI 併用法)。又、がん治療開始前の限られた時間の中で多数の卵子を採取するために、月経周期に関わらず過排卵刺激を開始できる Random Start (RS) 法が選択されている。しかしながら、AI 併用法と RS 法の有効性と安全性に関しては、いまだ結論が得られていない。そこで、本研究では、AYA 世代がん患者に対する妊孕性温存目的の未受精卵子凍結における AI 併用法と RS 法の有用性を検討した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院で 2012 年から 2021 年に妊孕性温存目的に未受精卵子凍結を施行した 73 人の AYA 世代がん患者を対象に、後方視的研究を行なった。主要評価項目は、採取された成熟卵子と凍結保存された卵子の数とし、副次評価項目は刺激期間、卵胞刺激ホルモン (uFSH) の総投与量、トリガー日の E_2 値、未熟卵子と変性卵子の数、成熟率と *in vitro* maturation (IVM) 成熟率とした。統計解析は Wilcoxon 検定を用い、 p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とみなした。なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 1588 号) の承認を得たものである。

結果

対象母集団のがん種は 73 例中 61 例が乳がんであり、その他、造血器腫瘍 5 例、横行結腸がん 4 例、脳腫瘍 2 例、軟部腫瘍 1 例であった。卵胞期開始法 (Follicle phase start : FPS) は 40 周期、RS 法は 41 周期であった。FPS・AI 併用あり (AI (+)) 群は 24 周期、RS・AI (+) 群は 31 周期、FPS・AI 併用無し (AI (-)) 群は 16 周期、RS・AI (-) 群は 10 周期であった。なお、患者背景に各群間で有意差はなかった。

AI (+) 群対 AI (-) 群、および FPS 法対 RS 法の比較において、成熟卵子と凍結保存卵子の数に有意差は認められなかった。又、RS 法は FPS 法に比べて刺激期間が有意に長く ($p < 0.03$)、総 uFSH 投与量も有意

に多く ($p<0.03$)、これらは AI 投与の有無に影響されなかった。又、成熟率は全群において約 70%であり、IVM 成熟率も RS 法と FPS 法の間で有意な差は認められなかった。

考察

本研究の目的は、過排卵刺激における AI 併用法と RS 法が未受精卵子凍結成績を低下さないという仮説の検証である。AI を併用した E_2 抑制下でも、成熟卵子および凍結保存卵子の数は減少しなかった。以上より、AI 併用法はホルモン依存性乳がんを含む AYA 世代がん患者に対する採卵方法の一つとして有用であることが示された。さらに、RS 法は AI 併用下でも十分な数の成熟卵子を採取し凍結保存できることが判明した。時間的猶予がない場合には、RS 法を用いることで最短時間に妊孕性温存療法を完結できることが示された。

妊孕性温存療法は一般的な不妊治療と比較して症例数が少なく、研究対象の年齢、原疾患、母集団数の違い等のばらつきが多く、統計学的比較が困難であると考えられている。本研究は、単一施設による AYA 世代がん患者に対する未受精卵子凍結に関する検証であり、AI の併用と RS 法の有効性を支持する結論に達した。今後は、これら過排卵刺激による妊娠率、出産率、妊娠合併症や胎児異常への影響に関する長期的な追跡調査が必要である。

結論

AYA 世代がん患者における、AI 併用法と RS 法を用いた過排卵刺激法の有効性が成熟卵子数と凍結保存卵子数が低下しなかったことにより示された。