

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：伊藤 薫

専攻分野：産婦人科学

指導教授：鈴木 直

主論文の題目：

The Study of the Efficiency of in Vitro Maturation of Ovarian Tissue Oocytes in Pediatric Patients

(小児患者に対する卵巣組織の卵子体外成熟の効率に関する研究)

共著者：

Seido Takae, Kentaro Nakamura, Sayako Furuyama, Mariko Nakajima, Yuki Suzuki, Hideyuki Iwahata, Yodo Sugishita, Yuki Horage, Nao Suzuki

緒言

卵巣組織凍結保存は、化学療法前に卵子凍結を実施する時間的余裕がない患者や、初経前の女児において妊孕性を温存する唯一の方法である。卵巣組織凍結、卵巣組織移植による最初の出産報告は2006年であり、2020年には約200以上の出産例が存在すると推定されている。

卵巣組織凍結保存を施行した際、組織のトリミング時に卵巣内の未熟卵子が採取されることがある。この未熟卵子が、体外成熟培養によって成熟卵子になった場合、卵子凍結保存も同時に可能となる。しかし、卵巣組織凍結時の同時卵子凍結保存の有用性は定まっておらず、未だ1例の出産しか確認できていない。本法の利点は、同時に凍結保存した卵子を用いて妊娠を目指すことで、卵巣組織移植で懸念される移植時の微小残存病変の再移入を回避できることである。又、凍結した卵巣組織を用いた卵巣組織移植を行う前に、同時に凍結保存した卵子を用いることで更に再度腹腔鏡手術を施行する必要がないことから非侵襲的であり、近年注目されている妊孕性温存療法の一つである。しかしながら、特に小児患者を対象とした卵巣組織凍結と同時に凍結

保存した卵子の体外成熟の有効性を検討した研究は希少であり、本技術の検証が望まれている。以上の背景を踏まえ、本研究では、小児患者における卵巣組織凍結保存の同時卵子凍結の実施可能性について検証した。

方法・対象

2015 年 10 月から 2022 年 12 月までに当施設で卵巣組織凍結保存の手術を受けた 60 人の小児患者（1 歳から 17 歳）の臨床記録を後方視的に検討した。年齢、原疾患、月経歴、手術前の化学療法、抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値、卵巣組織から体外で採取された卵子数、体外培養によって成熟した卵子数に関するデータを調査した。

患者の原疾患は白血病が 18 人 (30%) と最多で、年齢中央値は 12 歳であった。初経前の患者は 32 人 (53%) であり、化学療法後の患者は 44 人 (73%) であった。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認：3424 号）の承認を得たものである。統計は Fisher 正確検定、カイ二乗検定、連続変数は、Mann-Whitney U 検定、相関分析はピアソンの積率相関係数を用いた。

結果

卵巣組織凍結が施行された 60 人の小児患者の中で、36 人 (60%) の患者から卵子が採取され、そのうち 18 人 (30%) の患者の卵子が体外成熟後の凍結が可能であった。卵子採取群 (N=36) は、卵子が採取できなかった群 (N=24) と比較して、年齢は高く ($p<0.05$)、初経前の患者数は少なく ($p<0.05$)、化学療法施行数は少なく ($p<0.05$)、AMH 値は有意に高かった ($p<0.05$)。また成熟卵子が得られて凍結に至った群 (N=18) は、成熟卵子が得られなかった群 (N=18) と比較すると、年齢 ($p=0.13$) と、初経前の患者数 ($p=0.36$) では有意差を認めず、化学療法施行数は有意に少なく ($p<0.05$)、AMH 値は有意に高かった ($p<0.05$)。年齢と卵子採取数 ($r=0.29$)、成熟卵子数 ($r=0.29$)、体外成熟率 ($r=0.28$) は弱い正の相関が認められた。一方、初経前の患者は初経後の患者と比較すると、卵子採取数 ($p<0.05$)、体外成熟率 ($p<0.05$) はともに有意に低かったが、成熟卵子数は有意差を認めなかった ($p=0.06$)。化学療法群と無化学療法群と比較すると、化学療法群の方が卵子採取数 ($p<0.05$)、成熟卵子数 ($p<0.05$)、体外成熟率 ($p<0.05$) は有意に低かった。また、AMH 値と卵子の採取数 ($r=0.62$) と成熟卵子数 ($r=0.64$)、体外成熟率 ($r=0.49$) との間に正の相関が認められた。

考察

化学療法施行の有無で評価した卵子数の違いは、化学療法により卵巢予備能の低下が起因していると考えられた。化学療法後に卵子を凍結保存できた事例はわずかではあるが数例あり、これらでは AMH 値が比較的良好に維持されていたことから、化学療法の卵巢へのダメージは甚大ではなかったと考察できる。AMH 値は小児の卵巢予備能を評価するのに適しているか、依然不明である。AMH 値は、性腺毒性のある薬剤によってダメージを受けた卵巢予備能を短期的ならびに長期的に反映できるマーカーである。本研究で AMH 値と卵子の体外成熟数との間に有意な正の相関が認められたことから、AMH 値は小児患者の卵巢予備能を評価し得る可能性が示唆された。

Karavani 等は、化学療法を施行していない 6 歳未満の患者の卵子凍結率が 4.6% と低いことを報告しており、若年患者では卵子の成熟能が十分でないことが示唆されている。ヒトの卵巢では性成熟に伴い、卵胞の成熟を可能にする質的な変化が起こることが推測されているが、Karavani 等の研究は少数の若年患者からも卵子凍結ができる事実を示していることから、将来的に事例が増えることで本法によって成熟卵子を凍結保存できる可能性があると考えられる。

結論

小児がん患者に対する卵巢組織凍結保存の同時卵子凍結は、特に化学療法を受けていない初経後患者で、卵子を凍結し得ることが示された。また、化学療法を受けた患者では、AMH 値の測定が卵子凍結の可否を予測するための有用な指標に成り得ることが示唆された。小児患者における体外での卵子成熟プロセスをより促進させるためには、卵子成熟の主要な調節因子の解明による卵子成熟過程の活性化が必要であり、今後の重要な研究課題と考えられる。