

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

鈴木 玲子

主論文の題目

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)

および

掲載誌・審査委員

掲載誌 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2023;49:973-979

主査 新井 文子

副査 砂川 優

副査 津川 浩一郎

**目的** 若年担癌患者の抗がん化学療法後の不妊は大きな問題になっている。妊孕性温存のための抗がん剤暴露前の未受精卵子凍結では、一度に複数の卵子を採卵するため卵胞刺激ホルモンによる過排卵刺激を行うが、多数の卵胞からエストロゲン（エストラジオール E2）が産生され、その血中濃度は自然月経周期の 2-5 倍になる。乳癌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%を占めることから、過排卵刺激による進行の懸念がある。その対策としてエストロゲン産生酵素であるアロマターゼの阻害剤（AI）を併用する過排卵刺激が行われる。AI は E2 産生の抑制と内因性 FSH 増加による卵胞発育促進作用を有する。しかしその効果を検証した報告は少ない。本論文では AI の有用性を、月経周期に関わらず過排卵刺激を開始できるため、卵子採取を急ぐ担癌患者に多く選択される Random Start (RS) 法との併用に注目して、検討した。

**方法** 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、後方視的解析を行なった。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 E2 値、未熟卵子と変性卵子の数、成熟率、*in vitro* maturation (IVM)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した。本研究は本学生命倫理委員会の承認（承認 1588 号）を得ている。

**結果** 対象母集団のがん種は 73 例中、乳癌 61 例、造血器腫瘍 5 例、横行結腸癌 4 例、脳腫瘍 2 例、軟部腫瘍 1 例であった。81 周期を検討、うち 40 周期は卵胞期開始法 (Follicle phase start : FPS) が、41 周期は RS 法が、過排卵刺激法として選択された。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。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。全群で成熟率は約 70%、IVM 率も RS 法と FPS 法の間で有意な差は認めなかった。

**結論** AI 併用法はホルモン依存性乳癌を含む 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。RS 法との併用でも十分な数の成熟卵子を採取し凍結保存できる。

**本論文の価値** 担癌患者の妊孕性温存療法は、少ない症例数、研究対象背景のばらつき、前向き試験が困難などの理由から至適方法の検証報告が極めて少ない。本研究は単施設だが世界的にも多数例、特に FSH 投与量が長いとされる RS 法との併用に対する初めての検証であり価値は高い。安全性と妊娠率、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待たれる。

[審査概要] 審査は指導教授 1 名の陪席の下、約 20 分間の PC を用いたプレゼンテーションと、約 40 分間の質疑応答により行われた。プレゼンテーションは明解で、質疑応答では過排卵刺激の実際、実臨床での AI の使用基準、今後の展望を多方面から質問したが、いずれも適切な回答を得た。

## 最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 英語読解力は英文文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。申請者は研究能力・知識等、十分な能力を有し、意欲にあふれる医学博士にふさわしい品格を持つ研究者と考えられ、学位授与に値すると判断した。