

## 卵巣組織凍結保存を実施した1歳11か月の女兒の一例

滋賀医科大学 産科学婦人科学講座<sup>1)</sup>

国立病院機構東近江総合医療センター 産婦人科<sup>2)</sup>

滋賀医科大学 外科学講座<sup>3)</sup>

森宗 愛菜<sup>1)</sup>, 木村 文則<sup>1)</sup>, 花田 哲郎<sup>2)</sup>, 坂井 幸子<sup>3)</sup>, 伊津野美香<sup>1)</sup>

北澤 純<sup>1)</sup>, 竹林 明枝<sup>1)</sup>, 高島 明子<sup>1)</sup>, 郭 翔志<sup>1)</sup>, 村上 節<sup>1)</sup>

### 概 要

がん治療の発達により小児がんを克服する患者が増加している一方で、治療による晩期合併症として妊孕能の低下が惹起されることがある。今回、1歳の女兒に対して妊孕能温存療法として、卵巣組織凍結保存を行ったので報告する。

症例は1歳11か月。腹部膨満を主訴に近医を受診したところ、骨盤内腫瘍を認めた。諸検査により仙骨部原発の卵黄嚢腫瘍と診断された。BEP療法後、残存腫瘍に大量化学療法を施行する可能性があり、妊孕能温存の相談のため当科へ紹介された。親権者の同意を得て腹腔鏡下右付属器切除術、卵巣組織凍結保存を施行した。摘出卵巣の大部分が原始卵胞を有する皮質であり、組織を卵巣長軸に対して垂直に細切し、卵巣皮質と髓質を合わせて凍結保存した。術後1日目より発熱を認め、抜管時の嘔吐による誤嚥性肺炎と診断し治療を行った。

1歳児の妊孕能温存療法であったため治療に対する同意、および手術操作への配慮が必要であった。卵巣組織の構造が思春期以降のものとは異なるため、組織の凍結方法を工夫した。幼児との意思疎通は困難で、慎重に術後のバイタルおよび身体所見を観察すること、家族や小児科スタッフとの情報共有、連携が重要であると考えられた。

Key words：卵巣組織凍結保存, 妊孕性温存, 小児, 腫瘍, がん

### 緒 言

近年、がん治療の発達により小児がんを克服した、がん経験者が増加している。その一方で、がん治療により生殖機能の低下が惹起されることがあり、小児がん経験者が生涯に妊娠する確率は同胞女兒と比較して0.81と低値であるとの報告がある<sup>1)</sup>。2017年に日本癌治療学会から小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドラインが発刊され、がん治療を行う際には、治療によって引き起こされる妊孕性低下に関する情報の提示、および妊孕能温存療法を考慮する必要があると示されている。成人においては、不妊患者に対する生殖補助医療の技術を用い卵子凍結や胚凍結を行うことが可能であるが、思春期前の小児がん患者では同様の処置を行うことができない。近年、この問題を解決する方法として、卵巣組織の凍結技術が開発された。小児に対する卵巣組織凍結保存は積極的に行われてきており、最近の報告<sup>2)</sup>では卵巣組織凍結保存患者の18%が14歳以下である。年齢に関する適格基準は臨床試験により異なるが、世界的には生後10カ月の児に対して凍結保存を行った報告<sup>3)</sup>がある。2004年にDonnezらにより卵巣組織凍結後の融解組織片を自家移植することにより最初の出産例が報告され<sup>4)</sup>、現在までに同治療で86人の出産例が報告されている<sup>5)</sup>。

今後、小児に対する生殖細胞の保護や保存への対応がさらに増加することが予想される。

今回我々は、国内では最年少と考えられる1歳11か月の患者にがん治療に伴う妊孕能低下への対策として卵巣組織凍結保存を施行したので報告する。

### 症 例

1歳11か月。身長78.5cm。体重10.6kg。

現病歴：

腹部膨満を主訴に近医を受診し、骨盤内腫瘍を認めたため当院小児科へ紹介となった。血液検査では、AFP 38337.9ng/mLと上昇し、骨盤内腫瘍生検、および画像検査で仙骨部原発の卵黄嚢腫瘍Stage IVと診断された。BEP（プレオマイシン15mg/m<sup>2</sup>、エトポシド100mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン20mg/m<sup>2</sup>）療法を6クール施行され、仙骨前面の原発巣は縮小傾向を認めたが、脊柱管内の残存病変を認めた。残存した腫瘍に対して自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する可能性があり、妊孕能温存の相談のため当科へ紹介された。妊孕能温存療法の実施に対しては親権者に説明を行い、その同意により卵巣組織凍結保存を行うこととなった。

手術所見：

当院小児外科医と合同で、全身麻酔下に腹腔鏡下右

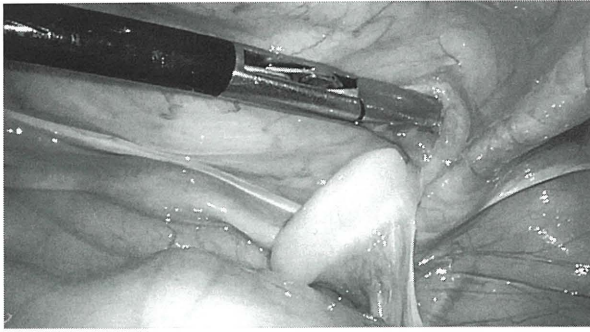


図1 腹腔内手術所見

子宮は小さく扁平状である。右卵巣は棒状を呈し、表面は平滑である。

付属器切除術を施行。手術時間は1時間18分、出血は少量であった。臍に皮膚切開を行い開腹し、臍創部にラッププロテクター®を装着した。あらかじめ5mmトロッカーをE・Zアクセス®に2本挿入し、E・Zアクセスをラッププロテクターに装着した。腹腔内臓器損傷を防ぐため、鈍針付き合成吸収糸を用いて左下腹部トロッカー挿入予定部付近の皮膚から腹腔内まで糸を通し、その糸を牽引することにより腹壁を吊り上げながら、5mmトロッカーをdirect法にて挿入した。腹

腔内に癒着所見はなく、腫瘍性病変も認めなかった。生殖器は未熟であり、子宮は扁平状、両側卵巣は小さく棒状で表面は平滑であった(図1)。超音波凝固切開装置を用いて右付属器切除を行い、臍創部から体外へ摘出した。

手術終了後、気管挿管チューブを抜去する際に、少量の嘔吐を認めたが、肺胞呼吸音の聴取は良好であり、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO2)の低下も認めなかった。

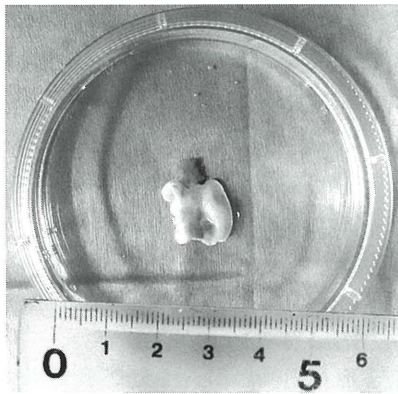
摘出標本：

摘出した右卵巣は約10mm×5mm×3mm大であった。また、卵巣の大部分が皮質であり、髓質はほとんど認められなかった。卵巣長軸に対して垂直に卵巣を細切し、凍結保護剤(Ova Cryo Kit Type M®(北里コーポレーション))を浸透させた。Ova Cryo Device Type M®(北里コーポレーション)に組織を乗せ、液体窒素内へ投入し、ガラス化法にて凍結した(図2)。

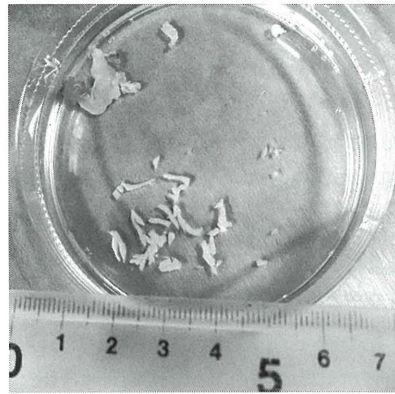
病理組織所見：

切除した卵巣の一部を病理学的に解析したが、摘出卵巣組織内に悪性細胞を認めず、多くの原始卵胞が存

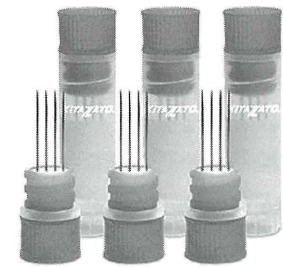
図2 摘出標本



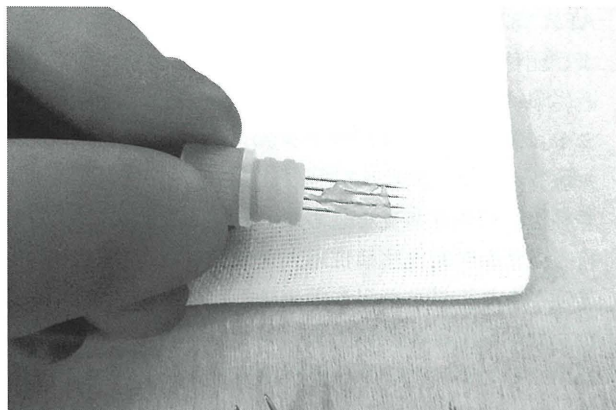
a) 右子宮付属器



b) 卵巣長軸に対して垂直に卵巣を細切した。



c) 使用した卵巣凍結用キットOva Cryo Device Type M(北里コーポレーションホームページより引用)



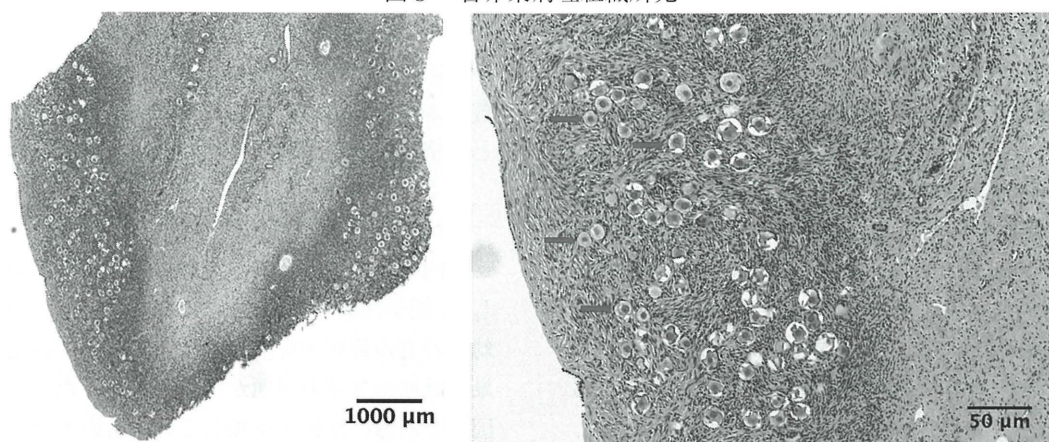
d) 細切した卵巣組織に凍結保護剤を浸透させた後、Ova Cryo Device Type Mに乗せた。



e) キットに乗せた卵巣組織を液体窒素に投入し冷却した。その後、液体窒素内でキャップをし、ケーンにはめて液体窒素保存容器の中で保存した。



図3 右卵巣病理組織所見



a) (H.E.染色 400倍) 悪性細胞を認めない。卵巣皮質に多数の原始卵胞を認める (矢印)。  
b) (H.E.染色 1000倍)

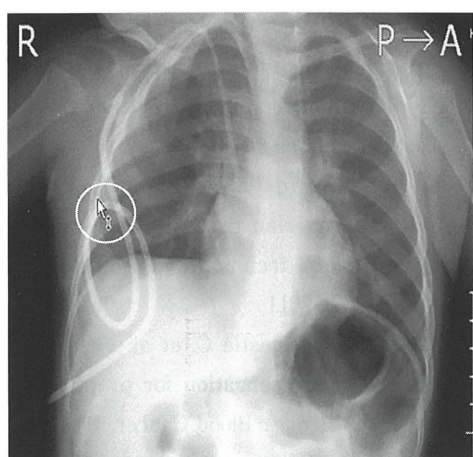


図4 胸部X線所見

左下肺野に浸潤影を認める。

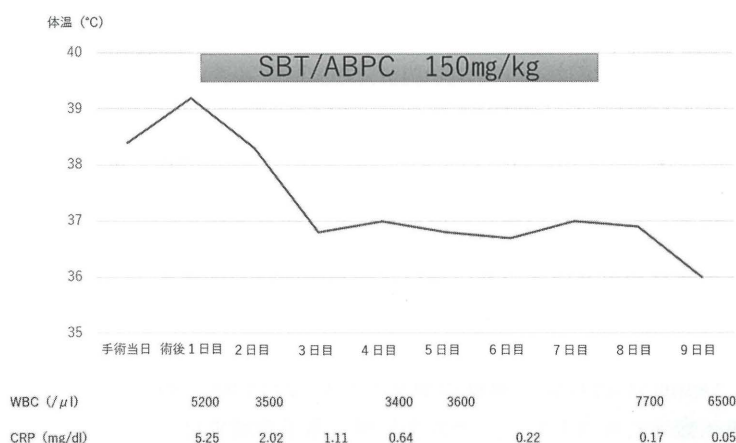


図5 術後経過

在していた。卵巣表面から約600 $\mu$ mの深さまで原始卵胞が存在した(図3)。

術後経過:

術後1日目に39 $^{\circ}$ C台の発熱を認め、活気がなく、機嫌不良であったが、症状の訴えはなかった。湿性咳嗽があり、両下肺野で断続性ラ音を聴取した。また、Room airでSpO<sub>2</sub>が80%台へ低下していたことより、胸部X線検査(図4)を行い、誤嚥性肺炎と診断した。同日より抗菌薬点滴加療を行い症状は軽快傾向を認め、炎症反応も速やかに低下した。術後9日目に軽快退院となった(図5)。妊孕能温存療法を行ったことによるがん治療の遅延はなかった。

考 察

1歳11か月の幼児に対する妊孕能温存療法として卵巣組織凍結保存を行った。小児に対する妊孕性温存療法を行う際には、小児特有の倫理的配慮が必要となる。米國小児科学会は、小児が自身になされる診療行為について、年齢に応じた説明をなされたうえで、診

療を受けることに同意するという、インフォームドアセントという概念を提唱し、その対象を7歳から14歳としている<sup>6)</sup>。今回は1歳児であり、親権者のみにインフォームドコンセントを行い、治療を施行した。当院では小児向けの卵巣組織凍結のアセント文書を用意しているが、症例により年齢、理解度が異なるためアセント文書のみならず、絵などを用いて個別に対応を行っている。

幼児に対する腹腔鏡下付属器切除術は、小児外科医と合同で行い産婦人科医が執刀し安全に施行することが可能であった。卵巣組織凍結保存は小児、成人ともに卵巣組織への損傷を抑えるため、片側全卵巣を手術により摘出することが、一般的な方法となっている。幼児および新生児においても全身麻酔下での腹腔鏡手術は、成人とリスクは変わらないとされているが、腹腔、骨盤内の空間が成人と比較し小さいことへの配慮は必要である。また、幼児の腹膜は、成人と比較し張力が高く、一般的には腹腔鏡の気腹圧を8mmHgと低めに設定する必要があるため、トロッカー挿入時に

腸管等の腹腔内臓器損傷のリスクを防ぐための注意が必要であった。今回は紙針付き合成吸収糸で腹壁を穿刺、その糸で腹壁を吊り上げることでトロッカー挿入下の腹腔内空間を広げ、かつ腹膜の圧力を高める工夫を行い、トロッカーを安全に挿入することができた。

1歳児の卵巣は小さく、思春期後とは異なった方法で、卵巣組織凍結を行った。摘出した1歳児の卵巣は、約10mm×5mm×3mm大であり、卵巣の大部分は、原始卵胞が存在する卵巣皮質であった。卵巣の一部を病理学的に解析し、BEP療法6クールを施行された後であったが、多数の原始卵胞が皮質に存在していることを確認した。一般的な卵巣組織の凍結保存方法は、凍結保護剤を組織に十分と浸漬、浸透させて凍結作業による組織損傷を防ぐため、また卵巣組織の融解移植時の組織生着をよりよくするため原始卵胞が存在する卵巣皮質のみを10mm×10mm×1mmの切片として卵巣より切離し、凍結保存している。しかし、本症例では、卵巣が約10mm×5mm×3mm大であり、また卵巣皮質が卵巣組織の大部分を占めていたため、卵巣長軸に対して垂直に卵巣を細切し、卵巣皮質と髄質を分離せずに凍結保護剤に浸漬してガラス化法にて凍結保存した。凍結保護剤使用後は、他の卵巣皮質のみを切離し凍結した症例と同様に卵巣組織は透明化しており、組織内が十分に凍結保護剤で置換されたと考えられた。

Demeestereらは、初経の発来していない13歳で卵巣組織凍結保存を行い、その10年後に卵巣組織を自己移植し、自然妊娠・分娩となった症例を報告<sup>7)</sup>している。また、Ernstらは、9歳で卵巣凍結保存を行い、その4年半後に性腺機能低下症治療のため、自己移植を行い、初経発来、正常月経周期を来した症例を報告<sup>8)</sup>している。思春期前に卵巣凍結保存を行い、移植した例がまだ少ないが、思春期前に凍結された卵巣組織にも、卵巣機能が温存されていることが示されている。

今回、術後合併症として誤嚥性肺炎が生じた。がん治療に伴う妊孕性温存で、最も重要であることは、がん治療が最優先され、がん治療に影響を与えることなく妊孕性温存療法を行うことである。報告では、卵巣凍結保存による合併症は、0.2%(3/1302人)<sup>9)</sup>とされている。当院では2019年1月末までに、34例の卵巣凍結保存を行い、その内、小児がんの卵巣凍結保存は11例行っているが、手術による合併症を生じた症例は、当症例のみである。症例では、術後に39℃台の発熱を認め、成人での全身倦怠感の訴えの代わりに、児の活気がないこと、機嫌不良であることで、諸検査を行い誤嚥性肺炎と診断、治療を行うことができた。小児の全身麻酔のリスクは、成人と比較し同等であるとされており、今回の抜管時の嘔吐は、偶発的なイベント

であったと考えられる。幼児のため、自身の症状を訴えることが困難であり、成人より慎重に術後のバイタルおよび身体所見を観察することが必要であり、また、普段より見と過ごしている家族や小児科医療スタッフとの情報共有、連携が重要であると考えられた。

## 結 語

国内では最年少と考えられる1歳11か月の患者に対して、妊孕性温存のため卵巣組織凍結保存を施行した。幼児特有の倫理的配慮、手術操作および術後管理、卵巣組織凍結方法の課題が明らかとなった。今後、日本国内で同様の症例が増加していくものと考えられ、情報の共有と対策を共に考える必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* **27**(16): 2677-2685, 2009
- 2) Rosendahl M, Schmidt KT, Ernst E, et al: Cryopreservation of ovarian tissue for a decade in Denmark: a view of the technique. *Reprod Biomed Online.* **22**(2): 162-171, 2011
- 3) Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, et al: Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* **49**(1):74-78, 2007
- 4) Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* **364**(9443): 1405-1410, 2004
- 5) Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, et al: 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet.* **34**(3): 325-336, 2017
- 6) Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* **95**(2): 286-294, 1995
- 7) Demeestere I, Simon P, Dedeken L, et al: Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod.* **30**(9): 2107-2109, 2015
- 8) Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, et al: Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed



ovarian tissue. *Eur J Cancer*. **49**(4): 911-914, 2003  
9) Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, et al: Fertility  
protection: complications of surgery and results

of removal and transplantation of ovarian tissue.  
*Reprod Biomed Online*. **36**(2): 188-196, 2018