

当科における悪性腫瘍患者の精子凍結保存の 現状と保存システムに関する検討

谷口 久哲¹, 日浦 義仁¹, 地崎 竜介¹, 川喜多繁誠¹
河 源¹, 木下 秀文¹, 室田 卓之¹, 松田 公志¹
宮城 博恵², 下井 華代², 岡田 英孝², 神崎 秀陽²

¹関西医科大学泌尿器科学講座, ²関西医科大学附属枚方病院生殖医療センター

TEN-YEAR OUTCOME OF SEMEN CRYOPRESERVATION FOR PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASE AND PRESERVATION SYSTEM AT KANSAI MEDICAL UNIVERSITY

Hisanori TANIGUCHI¹, Yoshito HIURA¹, Ryusuke CHIZAKI¹, Shigenari KAWAKITA¹,
Gen KAWA¹, Hidefumi KINOSHITA¹, Takashi MUROTA¹, Tadashi MATSUDA¹,
Hiroe MIYASHIRO², Kayo SHIMO², Hidetaka OKADA² and Hideharu KANZAKI²

¹The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

²The Department of Reproductive Medicine, Kansai Medical University Hirakata Hospital

Sperm cryopreservation allows patients with threatened fertility to preserve their reproductive potential. A total of 41 patients who had their semen cryopreserved at Kansai Medical University Hospital from January 2000 to March 2010 were enrolled in this study. For the first five years (2000-2005), cryopreservation was performed free of charge, while in the last five years (2006-2010), patients were charged for services and required to update their registration every 2 years. In addition, over the last five years, subjects were limited to patients treated for their original disease at our institution. The mean age of the patients was 27.7 years. The type of disease varied, and included testicular tumors (44%), hematopoietic organ tumors (44%), and other carcinomas (12%). All specimens cryopreserved during the first five years continued to be cryopreserved without any prognostic investigation, except for one patient who had died. For those patients required to update their registration, prognostic investigation was possible in all cases, and one of the 6 patients updated their cryopreservation. In the case of the other five patients, abandonment was due to recovery of spermatogenesis in 2 cases, death from original disease in 2 cases, and 1 case of voluntary termination for reasons unknown. A paid and updated cryopreservation system may be useful for the cryopreservation of sperm as a means of prognostic investigation.

(Hinyokika Kiyō 57 : 367-371, 2011)

Key words : Sperm cryopreservation, Testicular tumor, Preservation system

緒 言

精巣腫瘍を始めとした、若年者に発症する悪性腫瘍に対しては、外科療法、化学療法、放射線療法などの治療法の発展に伴い、その治療成績が向上してきた一方で、これらの治療による造精機能障害が問題となることが多くなってきている。将来挙児を確保する方法として、治療開始前に精子を凍結保存することが選択肢として挙げられる。精子凍結保存の実施体制に関して、西山らは、日本全国の大学およびがんセンターを対象としたアンケート調査を行っている。それにより、精子凍結保存の実施診療科、他科・他院からの依頼への対処、費用、患者死亡時の取り扱いなど、施設間で差があることが明らかとなった¹⁾。当科における精子凍結保存は2005年までは泌尿器科が無償で行って

おり、保存期間も無期限であったが、2006年の病院新規開院に伴い、婦人科と合同で生殖医療センターを設立した後は、更新制、有料化とし、当センターで管理している。今回、当科における悪性腫瘍患者の精子凍結保存の現状を集計し、保存システムに関する検討を行ったので報告する。

対象と方法

2000年1月から2010年3月までの10年間に、関西医科大学附属滝井病院（2000年1月～2005年12月）、および関西医科大学附属枚方病院（2006年1月以降、病院新規開院による）において精子凍結保存を施行した悪性腫瘍患者41名を対象とした。精子凍結保存は、本人が希望し、主治医の承諾がある患者に対して、患者本人とその親族の文書による同意を得たうえで実施し

た。附属滝井病院では自科、他科の受診歴、他院からの紹介の有無を問わず精子保存の対象となる患者はすべて受け入れ、泌尿器科にて無償で管理していた。附属枚方病院では当病院で原疾患の診療を受けた患者だけを対象に、泌尿器科での診察を経たうえで、生殖医療センターにて管理し、2年ごとの更新制を採用し、有料化した（初回52,500円、以後更新ごとに31,500円）。おのおのの病院での説明・同意書に特に明記した内容を列挙すると、附属滝井病院では；精液保存は完全ではない。受精、妊娠が出来なかった場合、当院は責任を負いかねる。とし、附属枚方病院では；凍結保存の期間は2年間とする。連絡がない場合や凍結日から10年が経過した場合は通知することなく廃棄することがある。凍結保存期間中に本人が死亡あるいは行方不明になった場合は廃棄することがある。院内他科の診療情報を参照することがある。凍結保存精子は融解時に凍結前と同様のデータが得られるわけではない。精子融解後の治療には体外受精や顕微授精を必要とする可能性が高くなる。不測の事態により、凍結精子が損傷もしくは喪失した場合、それまで支払われた当該期間の精子凍結保存料については弁済するが、それ以外は一切の責任を免れる。とした（Table 1）。精液検査はWHOのガイドラインに基づいて行い²⁾、凍結保存は液体窒素蒸気凍結法にて行った³⁾。今回、これらの患者に対して年齢、原疾患別の割合、保存後の

現状を調査し、保存システムの有用性について考察した。

結 果

患者の平均年齢は27.7歳（16～44歳）であった。附属滝井病院で保存した患者が30例、附属枚方病院にて保存した患者が11例であった。平均精子保存期間は附属滝井病院では 7.2 ± 2.2 年（ \pm SD）、附属枚方病院では 1.3 ± 0.8 年、全体で 5.6 ± 3.2 年であった。全体でみた原疾患の内訳は精巣腫瘍18例（44%）、悪性リンパ腫、急性白血病、再生不良性貧血などの造血器腫瘍18例（44%）、その他の癌腫5例（12%）であった（Fig. 1）。凍結前の精液所見の平均値は、精巣腫瘍では精液量4.3 ml（1～6 ml）、精子濃度 27.8×10^6 /ml（ $0.4 \sim 70 \times 10^6$ /ml）、運動率45.0%（10～80%）、造血器腫瘍では精液量3.4 ml（2.8～5.6 ml）、精子濃度 31.3×10^6 /ml（ $0.2 \sim 92 \times 10^6$ /ml）、運動率37.0%（3～81%）であった。附属滝井病院で保存した30例のうち、融解し使用した症例はなかった。保存精子を廃棄した症例は、原疾患が急性白血病であった1例のみで、患者の死亡後に患者家族から連絡があり、保存の継続を行わないことを説明し、同意の上廃棄した症例であった。他の29例は継続して保存している状況であった。これらの症例は今回の検討にて改めて予後を調査することになり、29例のうち死亡またはlost to follow upと

Table 1. Cryopreservation consent form

精子凍結保存説明書 (関西医科大学附属枚方病院泌尿器科)	
私は、患者_____様とその親族（患者が未成年：親権者、患者が成人で未婚：親族、患者が成人で既婚：配偶者）又は代理人に対し、下記項目について説明いたしました。	
内容を十分に理解し同意していただいた事項は以下のうち①をした項目です。	
平成_____年_____月_____日	医師_____印
<input type="checkbox"/> 凍結保存の期間は凍結日から2年間とする。 <input type="checkbox"/> 未成年の場合は成人に達した時点で再度診察をうけ凍結保存継続の意思を病院側に明示する。 <input type="checkbox"/> 凍結保存精子を使用する場合には、その時点で本人の生存および意思を確認する。 <input type="checkbox"/> 期限日の1カ月前に保存更新または廃棄の旨を必ず泌尿器科に提出すること。連絡がない場合は期限日以降に自動的に廃棄することがある。 <input type="checkbox"/> 2年間毎に更新することが出来るが、最初の凍結日から10年間を超えることはできない。 <input type="checkbox"/> 廃棄を希望した場合、または凍結日から10年が経過した場合は通知することなく廃棄することがある。 <input type="checkbox"/> 凍結保存期間中に本人が死亡あるいは行方不明になった場合は廃棄することがある。 <input type="checkbox"/> 生殖医療センターでは精子凍結保存の更新手続き準備のため、院内他科の診療情報を参照することがある。 <input type="checkbox"/> 届出の連絡先や氏名に変更があった場合には速やかに届け出ること。 <input type="checkbox"/> 凍結保存精子の売買は認めない。 <input type="checkbox"/> 凍結保存精子は融解時に凍結前と同様のデータが得られるわけではない。 <input type="checkbox"/> 精子を凍結保存できたとしても融解後の精子を用いての人工授精による妊娠はかなり困難である。したがって治療には体外受精や顕微授精を必要とする可能性が高くなる。 <input type="checkbox"/> 生殖医療センターでは管理者が注意義務をもって凍結精子を管理するが、天災・その他不可抗力による不測の事態により、凍結精子が損傷もしくは喪失した場合、それまで支払われた当該期間の精子凍結保存料については弁済するが、それ以外は一切の責任を免れる。	

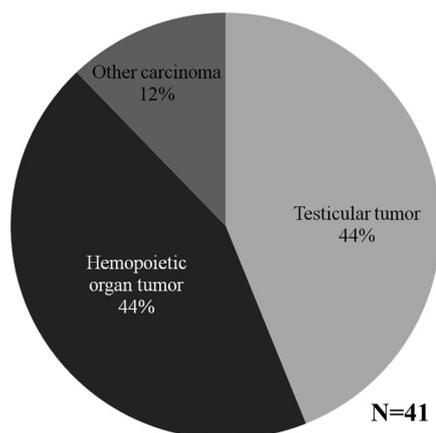


Fig. 1. Proportions of original disease as reason for the cryopreservation of sperm.

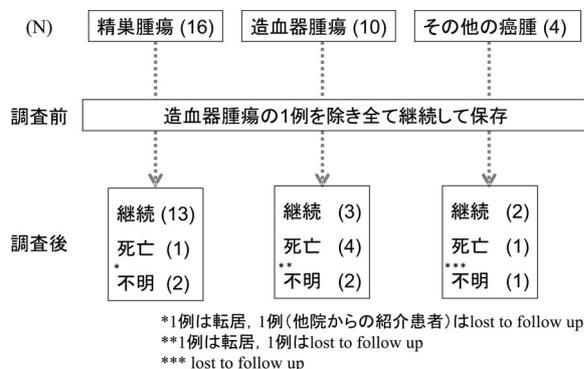


Fig. 2. Outcomes of cryopreservation at Kansai Medical University Takii Hospital.

なった患者が11名であった。疾患別では、精巣腫瘍患者は16例中13例が生存を確認できたのに対し、造血器腫瘍では9例中4例が死亡、2例が lost to follow up で、生存を確認できたのは3例のみであった (Fig. 2)。附属枚方病院にて精子凍結保存を行った11例についても、保存精子を融解し使用した症例はいまだなかった。11例の内、2年以上経過した症例は6例であったが、全例について予後調査と保存の継続を行うかの確認が行われており、このうち更新を希望され継続して保存しているのは急性白血病で寛解を得た未婚患者1例のみで、残り5例は廃棄されていた。廃棄理由は2例が死亡、2例は更新時の精液検査にて精子を確認できたため、保存の継続を希望しなかった症例、残り1例の理由は明らかではないが本人の意思であった。

考 察

日本不妊学会 (現, 日本生殖医学会) は「医学的介入により造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存」に関する見解として、「将来挙児を確保する方法として、治療開始前に精子を凍結保存する選択肢も考えられる」とした。そして、凍結保存に際しては、患者への十分な説明と同意を必要とし、説明の内

容として、罹患疾患の治療と造精機能の低下との関連や、凍結保存精子の保存方法や期間、生殖補助医療に関しての成績や費用などを必要かつ十分に行うことを推奨している⁴⁾。しかし、本邦ではその成績などに関してのまとまった報告が少ないのが現状である。

今回のわれわれの施設における10年間の集計で悪性腫瘍患者の凍結保存精子を使用した患者はなかった。鈴木らは14年間に凍結保存を行った患者163例のうち、使用率は3.4%であったと報告し⁵⁾、宗田らはプライベートホスピタルで5年間に凍結保存した88例のうち5例 (5.7%) を使用したと報告している⁶⁾。他の報告でも2.6~7.7%と低率で、実際に凍結保存精子を使用する機会は稀である⁵⁾。しかし、Ragni らは長期に及ぶほど使用率が増加し、12年では11.8%の患者が使用したとし、長期的かつ経済的な保存システムの確立が必要であると啓発している⁷⁾。罹患した年齢によっては患者自身が将来の妊孕性について考慮していない場合も考えられるが、長期的にみた場合、大きな問題になる可能性がある。当科は、2006年の新病院開院に伴い婦人科と合同で生殖医療センターを設立し、保存システムの確立を試みてきた。保存システムに関して、保存期間の制限なく無償で行ってきた時期と、更新制で有料化とした後では、後者の期間が短いものの、更新制・有料化ではすべての患者の予後調査と保存継続の意思確認が出来ていた。無償で保存していた時期は保存期間が無期限であったため、予後調査を行う時期が不明確であり、管理担当医の交代・移動などから、予後調査を行わず、ただ漫然と保存している状況であった。他科で死亡した場合にその情報把握が出来ていなかった例、カルテ保管期間が過ぎたため、予後調査が不可能となった例などが見受けられた。現在のところ、連絡が取れなくなった患者の精子を病院側の判断のみで廃棄するところが出来かねている状態である。更新制・有料化とした後は、保存開始日順にリストアップし、外来予定表に患者への連絡日時を順に記入していくことで、更新期限までに患者への連絡を行うことが可能となった。また、院内で原疾患の診療を受けた患者だけを対象にしたことで、他科疾患でも病状把握が出来るようになり、予後調査を的確に施行することが出来ている。2年の更新時期が来た患者6名のうち、継続を行った患者は1例のみであった。廃棄する場合、癌腫のなかでも特に精巣腫瘍では治療後の造精能の回復に伴う廃棄症例が多く、造血器腫瘍では死亡による廃棄が多いとされる³⁾。われわれが廃棄した症例の中にも治療後の精液検査で精子を確認できた症例が含まれており、効率よく保存するシステムが確立されたと考えている。現在、われわれは廃棄する場合でも廃棄に対する患者もしくは親族の同意を文章でえるようにしている。現時点では、保存を継続したす

すべての患者に対して保存継続の意思確認が出来ているが、若年者の患者の場合、転勤などによる転居がたびたびあり、連絡が取れなくなることも考えられる。宗田らは1年ごとの更新制でも継続の有無を確認出来ない症例が少なからずあったと報告しており⁶⁾、連絡が取れない場合に廃棄することに関しては、保存時に十分な説明が必要であると考えている。また、今のところ患者側から精子保存に対する自発的な継続や廃棄の意思表示はないが、2年ごとの更新制であれば、そのような場合でも、スムーズな病状把握と対応が可能と思われる。

Chung らは悪性腫瘍での精子凍結保存患者は治療前の保存時において正常男性に比べ精子症が多く、精巣腫瘍患者で28%、白血病57%であったと報告した⁸⁾。Meistrich らはアルキル化剤や、400~600 mg/m²以上の白金製剤の投与は永続的な無精子症を来す可能性が高いと報告し⁹⁾、Howellらは精巣への放射線の影響は0.35~0.5 Gyまでは可逆的とされるが、1.2 Gy以上の照射で造精能は低下し、2.5 Gy以上で永続的な低下を引き起こすと報告している¹⁰⁾。Lampeらは精巣腫瘍においてシスプラチンを使用した化学療法後で造精機能の回復は3~5年で80%、HowellらはNon-Hodgkin's lymphomaに対するCHOP-based (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone)療法後5年で67%に造精能の回復が見られたと報告している^{10,11)}。保存後の精子の状態に関して、Yogevらは長期保存しても精子の質に問題はないとし¹²⁾、Waldらは凍結精子のintracytoplasmic sperm injection (ICSI)の成績は新鮮精子を用いたものと遜色ないと報告している¹³⁾。化学療法や放射線療法は患者によりそれぞれ異なり、治療中または治療後に精子を凍結保存した場合の妊孕性や、治療後に造精能が回復した精子で妊娠した場合の安全性は現在のところ不明である^{6,14)}。Jensenらは治療によるDNAの質の低下を危惧し、治療開始前の精子を保存するべきであるとしている¹⁵⁾。今回のわれわれの検討では実際に凍結保存した精子を使用した症例がないため、施設独自の成績は今後の症例の蓄積が必要であるが、少なくとも精子凍結保存に関する患者への情報提供は治療前にいき、治療後に造精能が回復し保存精子を廃棄する場合でも、これまでの他の報告を踏まえた十分な説明と同意が必要であると考えている。Saitoらは精子を保存すること自体が治療に対する意欲を向上させるとし、精子保存の重要性を報告している¹⁶⁾。その一方でSchoverらは若年悪性腫瘍患者の24%しか精子凍結保存を行っておらず、その最大の理由は情報提供の欠如であったと報告している¹⁷⁾。本邦においても血液腫瘍内科医と泌尿器科医との精子凍結保存に対する意識の違いが明らかにされており¹⁸⁾、他科への精子保

存に関する啓発も適宜行う必要があると思われる。

結 語

当科における精子凍結保存の現状と保存システムについて検討を行った。精子凍結保存を更新制、有料化で行うことにより、治療後の予後、精液所見を把握することが可能になり、保存システムの向上が図られた。

本論文の要旨は第55回日本生殖医学会学術総会・学術講演会にて発表した。

文 献

- 1) 西山博之, 宗田 武, 市岡健太郎, ほか: 長期精子凍結保存の実施状況に関する全国アンケート調査. 泌尿紀要 **54**: 593-598, 2008
- 2) World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999
- 3) 福田 勝: 生殖医療ガイドブック2010 日本生殖医学会編. 金原出版, 東京, pp 225-227, 2010
- 4) 日本生殖医学会: <http://www.jsrm.or.jp/>
- 5) 鈴木康太郎, 松崎純一, 服部裕介, ほか: 精子を凍結保存した患者のその後の経過. 泌尿紀要 **53**: 539-544, 2007
- 6) 宗田 武, 大久保和俊, 市岡健太郎, ほか: 長期精子凍結保存の現状と問題点: 日本のプライベートホスピタルでの5年間の経験. 泌尿紀要 **55**: 9-13, 2009
- 7) Ragni G, Somigliana E, Restelli L, et al.: Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment. *Cancer* **97**: 1624-1629, 2003
- 8) Chung K, Irani J, Efyomow B, et al.: Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **113**: S7-11, 2004
- 9) Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R and Lipshultz LI: Adverse effect of treatment: gonadal dysfunction. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Ed. 7. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p 2560-2574, 2005
- 10) Howell SJ and Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* **34**: 12-17, 2005
- 11) Lampe H, Horwich A, Norman A, et al.: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* **27**: 584-588, 2004
- 12) Yogev L, Kleiman SE, Shabtai E, et al.: Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. *Hum Reprod* **25**: 1097-1103, 2010
- 13) Wald M, Ross LS, Prins GS, et al.: Analysis of outcome of cryopreserved surgically retrieved sperm

- for IVF/ICSI. *J Androl* **27**: 60-65, 2006
- 14) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* **24**: 2917-2931, 2006
- 15) Jensen JR, Morbeck DE and Coddington CC 3rd: Fertility preservation. *Mayo Clin Proc* **86**: 45-49, 2011
- 16) Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al.: Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Am Can Soc* **20**: 521-524, 2005
- 17) Schover LR, Brey K and Lichtin A: Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* **20**: 1880-1889, 2002
- 18) 渡邊和映, 高橋 都, 甲斐一郎: 化学療法に伴う性腺機能障害への血液内科医の見識と情報提供の実態調査. *癌と化療* **34**: 891-896, 2007

(Received on December 9, 2010)
(Accepted on March 13, 2011)