

## 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

西山 博之, 宗田 武, 市岡健太郎  
大久保和俊, 小川 修  
京都大学大学院医学研究科泌尿器科学

### A QUESTIONNAIRE SURVEY FOR SPERM CRYOPRESERVATION BEFORE CHEMOTHERAPY IN JAPAN

Hiroyuki NISHIYAMA, Takeshi SODA, Kentaro ICHIOKA,  
Kazutoshi OKUBO and Osamu OGAWA

*The Department of Urology, Postgraduate School of Medicine, Kyoto University*

Questionnaires were mailed to 104 urological departments in universities, colleges, and cancer centers in February 2008. Ninety institutions returned answers to the questionnaire. Sperm cryopreservation before chemotherapy was performed in 24 institutions (26.7%) mainly in the gynecological department, whereas the others introduced the candidates to other institutions including private hospitals and clinics. Fifty-eight institutes gave information about fertility preservation routinely to young patients with testicular cancer before chemotherapy. Urological doctors in 57 institutions (63%) had no experience in consultation of patients with hematological/pediatric malignancies for fertility-preservation. Among 24 institutions performing sperm cryopreservation before chemotherapy, 18 preserved motile sperm even if during chemotherapy, as well as before chemotherapy but 2 institutions replied that patients during chemotherapy were contra-indication for sperm cryopreservation. For the patients with azoospermia, 2 institutions replied they tried to preserve testicular sperm before chemotherapy. The fee for sperm cryopreservation was free in 10 institutions. This nation-wide questionnaire survey clarified that the systems and indications for sperm cryopreservation before chemotherapy were different among institutions.

(Hinyokika Kiyō 54 : 593-598, 2008)

**Key words :** Sperm cryopreservation, Questionnaire survey

#### 諸 言

ヒト精子の凍結保存の技術は不妊治療の一環として50年以上にわたり臨床応用されて来た。また補助生殖医療 (ART) の技術水準の向上に伴い、不妊治療を目的とした精子凍結保存を含めた補助生殖医療の場は大学や総合病院から ART クリニックと呼ばれる補助生殖医療を専門とした個人病院へと広がってきている。一方、悪性腫瘍に対して外科療法、化学療法、放射線療法などの治療法が進歩し、長期寛解率の向上が認められてきた<sup>1,2)</sup>。しかし、治療によっては造精機能障害を伴い、長期寛解に入った患者にとって妊孕性の障害は治療上の重要な問題の1つである<sup>3)</sup>。このため、悪性腫瘍の治療に伴う造精機能障害に対する対処法として「長期精子凍結保存」が推奨されている<sup>4,6)</sup>。長期精子凍結保存は、既婚男性に対する不妊治療としての短期的な精子凍結保存と異なり、未婚の男性や将来的に挙児を希望する男性を対象に治療開始前に精子を凍結保存し、将来的な結婚、挙児希望まで長期的に精

子を凍結保存する方法である。

長期精子凍結保存に関するガイドラインとしては日本生殖医学会 (日本不妊学会) から提言がある (日本生殖医学会ホームページ <http://www.jsrm.or.jp>)。まず2003年に日本不妊学会が「医学的介入による造精機能低下の可能性のある男性の精子の凍結保存」と題した見解を発表しており、「悪性腫瘍の治療などによって造精機能の低下を来たす可能性のある場合には、精子を凍結保存することができる。」とした。2006年には「精子の凍結保存について」と題し、同意書、凍結保存の期間、保存責任、費用負担に関して提言している。また、日本癌治療学会も日本産科婦人科学会および日本泌尿器科学会の了解のもと、2004年に悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解を発表している (日本癌治療学会ホームページ : <http://hsco.umin.ac.jp/outline/041108.html>)。この中で、配偶子凍結保存にあたっては、腫瘍専門医は、生殖医療専門医に対して必要かつ十分な情報を提供すべきとしており、対象としては「凍結保存以外の医療行

Table 1. 長期精子凍結保存の実態調査 設問内容 (抜粋)

[1] 全施設に対する設問
設問1. 貴施設において長期精子凍結保存を行っておられますか?
設問2. 泌尿器科では, 若年精巣腫瘍患者 (未婚患者または将来妊孕性を希望される患者) に対して化学療法前に長期精子凍結保存の説明を行っていますか?
設問3. 泌尿器科が, 貴院の血液内科または小児科の患者に対して長期精子凍結保存の相談を受ける事がありますか?
設問4. 泌尿器科が, 血液内科・小児科以外の診療科から長期精子凍結保存の相談をうけることがありますか?
設問5. 貴院には泌尿器科以外に長期精子凍結保存の相談窓口はありますか?
[2] 長期精子凍結保存非実施施設に対する設問
設問6. 該当患者がいた場合, どのように対処されますか?
設問7. 紹介先 (長期精子凍結保存施行施設) はどのような施設ですか?
[3] 長期精子凍結保存実施施設に対する設問
設問8. 長期精子凍結保存を行っている診療科は何科ですか?
設問9. 他科または他院からの長期精子凍結保存の相談があった場合の対処方法
設問10. 費用
設問11. 同意書
設問12. 患者死亡時の保存精子の取り扱い
設問13. 化学療法中の患者の長期精子凍結保存の相談があった場合の対処方法
設問14. 保存前の精液検査にて無精子症であった場合の対処方法
設問15. 長期精子凍結保存精子の使用経験

為によっては治療後の患者またはその配偶者に妊娠成立の見込みがないと判断されるもの」と定義している。しかし, 悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存には種々の医学的・社会的・倫理的問題が潜在しており, 本邦における長期精子凍結保存の実態を把握することは重要な問題である。上記背景をもとに, 現在の長期精子凍結保存の本邦における現状と泌尿器科医の役割を明らかにすることを目的として, 大学および癌センターの泌尿器科を中心に全国規模のアンケート調査を施行した。

### 対象と方法

泌尿器科学会に登録のある日本全国の大学およびがんセンター104施設の泌尿器科を対象とし, 日本泌尿器科学会の承認を得た上で, 2008年2月にアンケート調査を行った。研究趣旨とともに本調査が日本泌尿器科学会の承認を得ていること, 調査参加は任意であること, 調査結果は調査目的以外に使用しないこと, 調査結果は学会発表または論文として公表することを説明した文書と調査用紙を送付し, FAX もしくは郵送にて回答を得た。倫理的配慮として, 回答に際し施設名は匿名可能とした。アンケートの内容は設問に対する択一回答式質問によるものであり, アンケート内容のうち今回解析を行った調査項目を Table 1 に示す。結果は記述統計を用いて分析した。

回答総数は91であったが, 同一施設からの回答があったため, 有効回答は90施設 (回収率86%) とした。回答施設は, 国立大学40施設, 公立大学7施設, 私立大学32施設, がんセンター11施設であった。地域別にみると, 北海道・東北10施設, 関東 (東京都内)

17施設, 関東 (東京以外) 14施設, 信越・北陸 5 施設, 東海 9 施設, 近畿15施設, 中国・四国 8 施設, 九州・沖縄12施設であった。

### 結 果

有効回答90施設中, 施設内で長期精子凍結保存を施行していると回答した施設は24施設 (26.7%) であった (設問1)。実施施設の割合を地域別に検討した結果, 北海道・東北では60%と高率であったが, 20%以下の地域は, 東京都内, 信越・北陸, 近畿, 中国・四国の4地域であった (Table 2)。施設種別にみると, 実施施設は, 国立大学40施設中13施設 (32.5%), 公立大学7施設中3施設 (42.9%), 私立大学32施設中8施設 (25%), がんセンター11施設中0施設 (0%) であった。

対象全施設に対して, 泌尿器科での説明の状況に関する調査を行った (Table 3)。若年性精巣腫瘍患者に

Table 2. 地域別長期精子凍結保存の実施現状

地 域	回答施設数	実施施設数	
		n	%
北海道・東北	10	6	60
関東 (東京都内)	17	3	17.6
関東 (東京以外)	14	5	35.7
信越・北陸	5	1	20
東 海	9	3	33.3
近 畿	15	3	20
中国・四国	8	0	0
九州・沖縄	12	3	25
全 国	90	24	26.7

**Table 3.** 長期精子凍結保存に関する説明の状況

設問と回答*	全施設		実施施設**		非実施施設**	
	n	%	n	%	n	%
設問 2. 若年精巣腫瘍患者への説明						
1. ほぼ行っている	58	64.4	16	66.7	42	63.6
2. 症例によっては行っている	22	24.4	8	33.3	14	21.2
3. ほとんど行っていない	6	6.7	0	0	6	9.1
4. 行わない	3	3.3	0	0	3	4.5
5. その他	1	1.1	0	0	1	1.5
設問 3. 血液内科・小児科患者						
1. 化学療法前	26	28.9	6	25.0	20	30.3
2. 骨髄移植前	3	3.3	0	0	3	4.5
3. 相談を受けたことがない	57	63.3	16	66.7	41	62.1
4. 血液内科・小児科はない	1	1.1	0	0	1	1.5
5. その他	3	3.3	2	8.3	1	1.5
設問 4. 血液内科・小児科患者以外の患者						
1. ある	17	18.9	3	12.5	14	21.2
2. ない	73	81.1	21	87.5	52	78.8
設問 5. 泌尿器科以外の相談窓口						
1. ある (産婦人科)	30	33.3	16	66.7	14	21.2
2. ない	60	66.7	8	33.3	52	78.8
総回答施設数	90		24		66	

\* 設問内容は Table 1 を参照. \*\* 実施施設・非実施施設は設問 1 の回答を基に分類.

対する化学療法施行前の説明 (設問 2) に関しては, 化学療法前に「長期精子凍結保存の説明をほぼ必ず行っている」と回答した施設は 90 施設中 58 施設 (64.4%) であった. 「症例によっては説明を行っている」施設が 22 施設 (24.4%), 「ほとんど行っていない」, 「行わない」または「その他」とした施設も 10 施設 (11.1%) あった. 「ほとんど行っていない」, 「行わない」または「その他」と回答した 10 施設は全施設が長期精子凍結保存非施行施設であった. 血液内科・小児科患者に対する長期精子凍結保存について泌尿器科医が相談をうけるかどうかについての設問 (設問 3) に対しては, 「相談を受けたことがない」が 57 施設 (63.3%) と最も多く, 「化学療法前に相談をうける」が 26 施設, 「骨髄移植前に相談をうける」が 3 施設であった. 「化学療法前に相談をうける」または「骨髄移植前に相談をうける」と回答した施設の割合は, 長期精子凍結保存施行施設と非施行施設の間では差がなかった. 血液内科・小児科以外からの診療科からの相談 (設問 4) については, 17 施設が「ある」と回答し, 外科, 整形外科などからの紹介であった. 施設内に泌尿器科以外に長期精子凍結保存の窓口があるかどうか (設問 5) に関しては, 30 施設 (33.3%) にて産婦人科が窓口になっていると回答した.

長期精子凍結保存非実施施設 66 施設に対する設問では, 患者または相談があった場合の対処方法と紹介先について調査した. 対処方法については, 「不明」と

回答した 1 施設を除く 65 施設が長期精子凍結保存施設または他院 (泌尿器科) を紹介するとした (設問 6). 記載のある 57 回答では, 紹介先である長期精子凍結保存施設 (設問 7) は, 大学または総合病院 19 施設 (33.3%), 個人病院 35 施設 (61.5%), その他 3 施設であった. 個人病院の内訳は個人病院 (入院施設あり) 11 施設, 個人病院 (ART クリニック) 24 施設であった.

長期精子凍結保存施行施設 (全 24 施設) に対しては実際の実施体制について調査した. 施設内にて実際に凍結保存を担当している診療科 (設問 8) は, 産婦人科が 17 施設で全体の 7 割を占めた (Table 4). 泌尿器科が実施している施設は 4 施設 (16.7%) であり, 産婦人科・泌尿器科が共同で行っているセンター (生殖医療センターなど) が担当していると回答した施設が 3 施設あった. 受入対象患者 (設問 9) については, 「他院・他科からの患者を受け入れる」と回答した施設は 12 施設 (50%) であった. 費用 (設問 10) に関しては「無料」11 施設 (45.8%), 「有料」10 施設, 「不明」3 施設であった. 無料と回答した 11 施設の内, 「他院・他科からの患者を受け入れる」と回答した施設は 3 施設のみであったが, 有料とした施設 10 施設のうち「他院・他科からの患者を受け入れる」と回答した施設は 6 施設あった. 同意の確認 (設問 11) については, 「書面での同意書」と回答した施設が 20 施設 (83.3%) であったが, 「口頭での説明」と回答した施

Table 4. 長期精子凍結保存の実施体制

設問と回答*	全施設		施設 (有料)**		施設 (無料)**	
	n	%	n	%	n	%
設問8. 実施診療科						
1. 泌尿器科	4	16.7	0	0	4	36.4
2. 産婦人科	17	70.8	7	70	7	63.6
3. その他 (生殖医療センターなど)	3	12.5	3	30	0	0
設問9. 他科・他院からの依頼への対処						
1. 他科・他院ともに受け入れる	12	50	6	60	3	27.3
2. 院内他科まで受け入れる	5	20.8	1	10	4	36.4
3. 院内泌尿器科患者のみ	5	20.8	2	20	3	27.3
4. その他	2	8.3	1	10	1	9.1
設問10. 費用						
1. 無料	11	45.8				
2. 有料 (初回のみ)	5	20.8				
3. 有料 (更新制)	5	20.8				
4. その他・不明	3	12.5				
設問11. 同意書						
1. 書面での同意書	20	83.3	8	80	9	81.8
2. 口頭での説明	4	16.7	2	20	2	18.2
設問12. 患者死亡時の取り扱い						
1. 保存精子は破棄	15	62.5	8	80	7	63.6
2. 親族の許可があるまで保存	5	20.8	2	20	2	18.2
3. その他	4	16.7	0	0	2	18.2

\* 設問内容は Table 1 を参照, \*\* 有料・無料は設問10の回答を基に分類 (その他・不明の3施設は除外)

設も4施設認められた。患者死亡時の保存精子の取り扱い (設問12) については、「保存精子は破棄する」が15施設 (62.5%) に対し、「親族の許可があるまでは保存」とした施設が5施設あった。

長期精子凍結保存の適応として、化学療法中患者 (設問13) および無精子症患者 (設問14) に対する対応について調査した。化学療法中の患者に対しては、実施施設 (全24施設) 中、「精子が認められれば保存する」と回答した施設が18施設、「運動精子が認められれば保存する」が3施設あったが、「基本的には凍結保存は行わない」とした施設も2施設あった。相談時にすでに無精子症である場合には、「化学療法前に精巣内精子の凍結保存を施行する」と回答した施設は2施設のみであった。実際に長期凍結保存精子を用いた不妊治療の経験 (設問15) については、「使用経験あり」と回答した施設が10施設であり、「使用経験なし」または「不明」とした施設が各12, 2施設であった。

## 考 察

今回われわれは、日本泌尿器科学会の承認のもと、全国大学および癌センターを中心とした泌尿器科に対する長期精子凍結保存に関する現状についてのアンケート調査を行った。今回のアンケート調査を通して、大学病院にて長期精子凍結保存を実施している施

設は3割以下であり、非実施施設の7割が個人病院 (ARTクリニックを含む) に紹介している現状が明らかとなった。これは、補助生殖医療および不妊治療を目的とした精子の凍結保存の現場が、大学や総合病院からARTクリニックと呼ばれる補助生殖医療を専門とした個人病院へと広がってきていることを反映しているものと考えられた。また、長期精子凍結保存を実施している大学病院でも、担当している診療科は産婦人科が主である。生殖医療に関するセンター化を行っている一部の施設を除くと、長期精子凍結保存における現在の泌尿器科医の主な役割は長期精子凍結保存の必要性や施行施設の紹介などに関する患者説明にあるものと思われた。

長期精子凍結保存を施行するには、種々の社会的、倫理的配慮が必要である。日本生殖医療学会 (日本不妊学会) では、2003年のガイドラインにて長期精子凍結保存に際して説明すべき内容を明記している。2006年のガイドラインでは拘束力はないものの、同意書、凍結保存の期間、保存責任、費用負担に関する提言を行っている。ガイドラインを要約すると、「1. 同意書は文書で取ること」、「2. 凍結保存の期間は患者が希望する間または患者が生きている期間に限ること」、「3. 使用不可能になった場合、依頼者がそれまでに支払った精子保管料程度を弁済すること (それ以上の責任は負わないこと) を明文化すること」、

「4. 費用負担は有償とすること」の4点を奨励している。今回の調査では、口頭での承諾のみである施設や親族の承諾が得られるまでは患者死亡後も精子の保存を継続する施設が認められた。また、費用についても無償で行っている施設も約半数に認められていた。今回の調査対象は大学とがんセンターの泌尿器科であり、実際に長期精子凍結保存を実施している施設や診療科ではないため、本邦の実情を正確に反映されていない可能性がある。今後ガイドラインと現状との相違について、実際に長期精子凍結保存を行っている施設を中心とした調査が必要と考えられた。また、有償とした施設では、無償とした施設より他院などの受け入れ体制がよいことから、地域医療の観点からは、ガイドラインのように有償とすることにより、病院の負担も軽減され、他院などからの患者の受け入れの可能性もひろがるものと期待される。

長期精子凍結保存の適応について、日本癌治療学会は「悪性腫瘍治療前患者の配偶子凍結保存に関する倫理委員会の見解」の中で、「凍結保存以外の医療行為によっては治療後の患者またはその配偶者に妊娠成立の見込みがないと判断されるものを対象とすべき」と定義している。しかし、どのような患者が具体的に妊娠成立の見込みがないと判断されるかについての明確な定義は示されていない。ASCO (American Society Clinical Oncology) のガイドラインでは、例えば1回の化学療法でも精原幹細胞に対する永久的な障害の可能性があることから、配偶子凍結保存の対象と時期について、妊孕性を希望する患者全員に対して化学療法前に説明し保存する事を強く求めている (<http://jop.stateaffiliates-asco.org/May06Issue/143.pdf>)。また、化学療法中の患者の精子凍結保存には慎重な意見を提示している。一方、近年のARTの進歩により無精子症であっても精巣内から精子を回収できる可能性が高くなってきた<sup>7)</sup>。事実、化学療法後に無精子症であっても精巣内から精子回収および妊娠が可能とする報告も増えてきている<sup>5,8)</sup>。また化学療法後の射出精子での妊娠率、流産率などは一般的な成績と遜色がないとの報告もある<sup>9)</sup>。

化学療法後永久的な無精子症となる可能性については、抗がん剤により異なり、造精機能への障害の強い薬剤として procarbazine や cyclophosphamide (アルキル化剤) が挙げられる<sup>4,10,11)</sup>。また同じ薬剤であっても総投与量と造精機能障害との関連性が示されており、総投与量を予想して無精子症となる可能性について考慮する必要がある<sup>11)</sup>。精巣腫瘍の場合、化学療法後に造精機能は高率に回復するとされているが、回復率は治療前の精液検査の所見や化学療法の回数や用量により左右されると考えられている<sup>3,12,13)</sup>。今回の調査では、若年性精巣腫瘍患者に対して化学療法前に

長期精子凍結保存の説明についての設問で、「ほとんどの患者に対してする」と回答した施設が65%であったが、他の施設では、「症例によって説明する」「ほとんど行っていない」「行わない」または「その他」であった。今回の調査項目に含めていないため、各施設での適応の根拠適応について明らかではないが、化学療法を受ける全症例とするのか無精子症となる可能性が高い場合のみとするのかにより施設による対応が異なっているのかもしれない。この観点からすると、化学療法後の精子を用いた妊娠・出産・長期的な子孫への影響などの安全性について、さらなるエビデンスの蓄積が待たれるところである。

精巣腫瘍患者では、化学療法前から造精機能障害を認める患者も多い<sup>14)</sup>。このような患者は、化学療法による障害をより受けやすいと推測される。最近では、無精子症の患者に対しては化学療法前に TESE (精巣内精子回収術) を施行し、精巣内精子の凍結保存を治療前に勧める報告もある<sup>4,15)</sup>。本邦では、化学療法前に無精子症である症例に対して治療前に精巣内精子凍結保存まで施行している施設は限られていた。今後、どのような患者に対して長期精子凍結保存を勧めていくのか、その適応について検討していく必要があると考えられた。

## 結 語

今回、全国大学および癌センターの泌尿器科を中心に長期精子凍結保存の現状について全国規模のアンケート調査を施行した。長期精子凍結保存の実施は大学病院の約3割で施行しており、多くの施設では個人病院での実施に依存していた。また、説明対象および実施方法についても、施設間での差があり今後エビデンスに基づいた標準化がなされていくことが望まれた。

## 文 献

- 1) Landis SH, Murray T, Bolden S, et al.: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **49**: 8-31, 1999
- 2) Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al.: EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994—results and commentary. *Ann Oncol* **14**: V61-V118, 2003
- 3) Lampe H, Horwich A, Norman A, et al.: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 239-245, 1997
- 4) Magelssen H, Brydoy M and Fossa SD: The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Practice Urol* **3**: 312-322, 2006
- 5) Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, et al.: Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it?

- Eur Urol **48**: 779-785, 2005
- 6) Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al.: Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* **104**: 521-524, 2005
  - 7) Donoso P, Tournaye H and Devroey P: Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? a systematic review. *Hum Reprod Update* **13**: 539-549, 2007
  - 8) Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al.: Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer* **100**: 732-737, 2004
  - 9) Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al.: Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* **62**: 45-52, 1998
  - 10) Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al.: Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease: comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Oncol* **21**: 601-605, 1985
  - 11) Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al.: Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* **97**: 1580-1588, 2005
  - 12) Gandini L, Sgró P, Lombardo F, et al.: Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* **21**: 2882-2889, 2006
  - 13) Howell SJ and Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* **34**: 12-17, 2005
  - 14) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, et al.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* **16**: 972-978, 2001
  - 15) Schrader M, Müller M, Sofikitis N, et al.: "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* **61**: 421-425, 2003

(Received on April 11, 2008)  
(Accepted on May 7, 2008)