

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

宗田 武^{1*}, 大久保和俊¹, 市岡健太郎¹
奥野 博², 小濱 奈美³, 中山 貴弘³
畑山 博³, 西山 博之¹, 小川 修¹

¹京都大学大学院医学研究科泌尿器科学, ²京都医療センター泌尿器科

³足立病院産婦人科

SPERM CRYOPRESERVATION FOR CANCER PATIENTS : 5-YEAR EXPERIENCE IN A PRIVATE HOSPITAL IN JAPAN

Takeshi SODA^{1*}, Kazutoshi OKUBO¹, Kentaro ICHIOKA¹,
Hiroshi OKUNO², Nami KOHAMA³, Takahiro NAKAYAMA³,
Hiroshi HATAYAMA³, Hiroyuki NISHIYAMA¹ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²The Department of Urology, Kyoto Medical Center

³The Department of Obstetrics and Gynecology, Adachi Hospital

Private hospitals in Japan appear to play an important role in the fertility preservation in cancer patients. However, only a few university-related institutions have published their data about sperm banking. Here we report our experience in a private hospital. The database of 5 years of experience with sperm cryopreservation for male cancer patients was reviewed. We assessed the type of cancer, timing of collection, sperm quality, and utilization for reproductive purposes. There were a total of 88 oncology patients who underwent sperm banking at our institution during the study period. Types of cancer were various, with testicular cancer and hematological malignancies comprising the largest groups. Nearly 90% of the testicular cancer patients had their sperm preserved prior to the therapy, while only 53% of those with hematological disease did so. Evaluation of semen parameters for these groups revealed that oligozoospermia in testicular cancer patients, even prior to initiation of cancer therapy, was common. Five patients utilized their specimens for reproductive purposes. Of these, 3 patients successfully fathered a child. Our results suggest that sperm cryopreservation before initiation of cancer therapy in male oncology patients is under-utilized. Additionally, there is minimal use of cryopreserved specimens for reproductive purposes. This under-utilization is supposed to be due to physicians', especially hematologists', insufficient awareness toward chemotherapy-related infertility and the paucity of reports regarding reproductive outcome after freezing. More data should be compiled to help both physicians and patients who are considering sperm cryopreservation.

(Hinyokika Kiyo 55 : 9-13, 2009)

Key words : Sperm cryopreservation, Cancer, Chemotherapy

緒 言

近年、医療技術の進歩により悪性腫瘍の治療成績が向上している一方で、治癒だけを目指すのではなく、長期生存者のQOLをも視野に入れた長期治療計画が重視されるようになってきている。抗悪性腫瘍治療は性腺に対する毒性が強く、特に患者が若い場合には治療後の妊孕性がQOLを左右する因子の1つとして重要である¹⁾。白血病、悪性リンパ腫や精巣腫瘍などの悪性腫瘍に対する治療が奏功し、長期生存を得られた若年

男性では、化学療法や放射線治療の副作用として男性不妊症を生じることが知られている^{2,3)}。2006年に米国臨床腫瘍学会(ASCO)が勧告を出し、生殖年齢にある男性に悪性腫瘍の治療を行う際には治療前の精子凍結保存が強く推奨されている⁴⁾。近年、本邦に於いても癌治療学会⁵⁾、生殖医学会⁶⁾、産婦人科学会⁷⁾が相次いで長期精子凍結保存に関する見解を発表し、この問題に対する社会的関心の広がりが見られる。

2008年度に行なった全国の大学病院およびがんセンターを対象としたアンケート調査⁸⁾によると、施設内で凍結保存を行っている病院が3割以下であるのに対して、非実施施設の約7割が個人病院に紹介すると回

* 現 : 倉敷中央病院泌尿器科

答していた。このことから、全国の個人病院（ARTクリニックを含む）が長期精子凍結保存において重要な役割を担っていると考えられる。

一方、本邦における長期精子凍結保存の実態についてはまとまった報告が少なく、本邦では現在までに大学関連2施設からの集計が報告されているに過ぎない⁹⁻¹¹⁾。今回は京都市内で生殖医療を専門とした診療を行っている個人病院（産婦人科病院）における長期精子凍結保存の実施状況を調査・検討したので、報告する。

対象と方法

足立病院に於ける長期精子凍結保存の現状を解析した。足立病院は1902年に開設された京都市内にある産婦人科・不妊治療を専門とした個人病院（入院施設あり）であり、同時に非常勤の泌尿器科医師による男性不妊外来も開設している。長期精子凍結保存に関しては、京都大学泌尿器科が2001年に長期精子凍結保存の実施を中止したのと機を同じく、足立病院にて2001年7月から受入を開始した。本研究では、開始時から2006年10月までの5年間に精子の長期凍結保存を行った88症例を解析した。検討項目は年齢、未婚・既婚の別、原疾患、精子採取前の化学療法の有無、精液所見、凍結精子の使用状況とした。凍結保存ができなかった症例の記録は残っていないため、化学療法前または施行中に凍結保存を試みるも精液所見が悪く保存不能であった症例についての調査はできていない。

長期精子凍結保存の受入体制としては、病院の性格上、凍結保存の対象となる患者はすべて他病院からの紹介である。他病院から長期精子凍結保存の依頼があった場合には原則として泌尿器科医師から患者本人に（未成年の場合には親権者にも）説明を行い、文書による同意を得た上で受け入れている。説明・同意書は、日本生殖医学会のガイドライン⁶⁾にほぼ沿う形とし、おもに次の6項目は明記している。(1) 保存期間は1年間とし、以後1年ごとに更新の意志を確認する。(2) 1年以上経過して更新の手続きが取られない場合には当院の判断で精子を廃棄できる。(3) 保存した精子は配偶者以外には使用しない。(4) 本人が死亡した場合には精子を廃棄する。(5) 凍結融解後の精子の生存率は予測できない。(6) 費用は有料である。(更新制：初回6万円、以後更新ごとに1万円：2001年7月～2008年7月)。

精液検査はWHOのガイドライン¹²⁾に基づいて行った。凍結保存用の保存液は Sperm Freezing Medium（ナカメディカル、東京）を使用し、液体窒素蒸気凍結法を用いて凍結保存した。統計学的有意差の検定には Mann-Whitney's U test および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

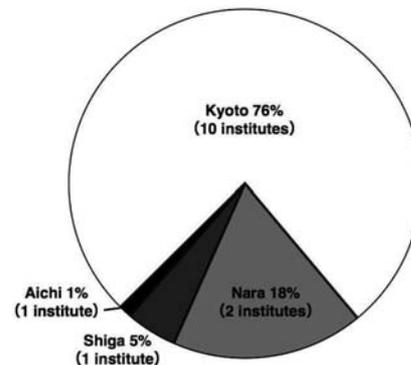


Fig. 1. Distribution of the hospitals the patients came from, by prefecture.

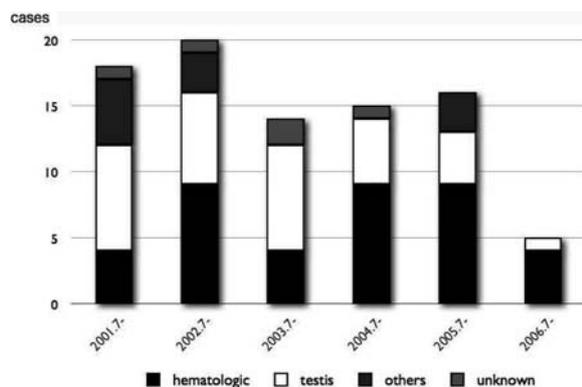


Fig. 2. Number of cryopreservation per year in the period 2001-2006. Hematologic: hematologic malignancies, testis: testis cancer.

結 果

1) 患者背景

紹介患者の平均年齢は28.4歳（16～45歳）、未婚者が63人と7割以上を占めていた。紹介元の病院についてその分布を調べたところ、京都府内からの紹介が10施設67人（76%）、奈良県から2施設16人（18%）、滋賀県1施設4人（5%）となっており、愛知県からも1名の紹介があった（Fig. 1）。患者数の推移を Fig. 2 に示す。年度ごとに多少の増減はあるものの、おおむね年間15件前後で、特別な傾向は認められなかった。原疾患別では精巣腫瘍33例（37.5%）、血液疾患39例（44.3%）、その他11例（12.5%）、不明5例であった（Table 1）。

2) 精液所見

乏精子症を30例（34%）に、精子無力症を50例（57%）に認めた。化学療法を行う前に紹介されていたのは58例（66%）にとどまっていた。化学療法前に紹介されたのは精巣腫瘍では33例中29例（87.9%）であったのに対して、血液疾患では39例中21例（53.8%）のみであった。精液所見を化学療法未施行例に限って検討すると58例中乏精子症が16例（27.6%）であり、精子無力症を34例（58.6%）と高率に認めた。さらに原疾患別に検討したところ、精巣腫瘍では29例

Table 1. Underlying disease of the patients

| Underlying Disease | No. patients |
|---|--------------|
| Testis cancer | 33 (37.5%) |
| Hematologic malignancy | 39 (44.3%) |
| Lymphocytic leukemia | 10 |
| Myelocytic leukemia | 10 |
| Malignant lymphoma | 11 |
| Myelodysplastic syndrome | 3 |
| Multiple myeloma | 2 |
| Anaplastic anemia | 1 |
| Adult T-cell leukemia | 1 |
| Chronic active Epstein-Barr virus infection | 1 |
| Others | 11 (12.5%) |
| Brain tumor | 2 |
| Bladder cancer | 1 |
| Gastric cancer | 1 |
| Pancreatic cancer | 1 |
| Paratesticular rhabdomyosarcoma | 1 |
| Thoracic PNET ^a | 1 |
| Langerhans cell histiocytosis | 1 |
| Multiple sclerosis | 1 |
| Primary amyloidosis | 1 |
| Desmoplastic small round cell tumor | 1 |

^aPNET: primitive neuro ectodermal tumor.

Table 2. Comparison of sperm count according to the underlying disease

| | Testis cancer | Others | p |
|----------------------------------|---------------|----------|-------|
| Classification | | | 0.004 |
| Normo ^a | 16 (55%) | 25 (89%) | |
| Oligo ^b | 13 (45%) | 3 (11%) | |
| Sperm count ($\times 10^6$ /ml) | 33.7 | 53.6 | 0.066 |

^anormo: normozoospermia, ^boligo: oligozoospermia

中13例(44.8%)に乏精子症を認めたのに対して, 精巣腫瘍以外では28例中3例(10.7%)と, 精巣腫瘍患者において乏精子症の割合が有意に高かった($p = 0.004$, Table 2). 精子無力症については差を認めなかった. 一方, 精子濃度は精巣腫瘍群の平均 33.7×10^6 /ml に対して精巣腫瘍以外では 53.6×10^6 /ml であり, 精巣腫瘍群で低値の傾向はあるものの有意差は認

められなかった (Table 2).

3) 凍結保存精子の使用

観察期間内に凍結精子を使用したのは5症例であった (Table 3). 保存時の年齢は29歳から39歳, 精子を使用するまでの保存期間は1年から4.5年であった. うち4症例は化学療法施行前に保存しており, 保存時の精液所見が良好で3例が妊娠・出産に至った. うち1例は健常児を出産, 他の2例は他院で出産したため, 詳細不明である. 白血病に対する化学療法施行後に保存した症例は運動率が1%と極度に低下していた. 保存精子でICSIを試みたが, 妊娠には至らなかった.

考 察

若年男性に抗癌化学療法や放射線治療を行う際に精子の凍結保存を行うことの必要性は以前から指摘されており, 近年では治療関連 QOL に関する意識の高まりとともに各種学会を含めてこの問題がクローズアップされている⁴⁻⁷⁾. しかしながら様々な勧告や指針が出されているにも関わらず, その実態がどうなっているのか, 情報は少ない. 本邦における大学病院泌尿器科・がんセンターに対するアンケート調査の結果, 長期精子凍結保存の実施は個人病院(産婦人科・ARTクリニック)に依存している状況が明らかとなっている⁸⁾. 今回, 長期精子凍結保存に関して他病院からの紹介患者のみを扱う個人病院の1例として, 京都市内の個人病院における長期精子凍結保存の実情を検討した. 長期精子凍結保存を実施するに当たっての具体的な運用方法, 特に保存期間や費用の設定や運用上の問題点について明らかにすることは, 各施設における情報の共有化につながり, 運用面での標準化につながると考えられる.

今回の検討では, 紹介元の地域別分類では京都府内が8割近くと最も多かったが, 滋賀県や奈良県, さらに愛知県と遠方からの紹介もみられた. この点については凍結保存実施施設数の不足や, 情報不足で紹介先が限られるなどの理由が考えられる. 治療開始を急ぐために化学療法前の保存ができない症例が相当数ある現状をふまえると, 凍結保存実施施設を増やす, あるいは施設間の情報交換による連携を充実させるなどの

Table 3. Summary of utilization of cryopreserved sperm

| No. | Age | Disease | Prior CTx ^a | Semen quality at presentation | Storage period | Mode of ART | Birth |
|-----|-----|------------------|------------------------|--|----------------|-----------------|-------|
| 1 | 39 | ML ^b | No | 63×10^6 ^f , 78% ^g | 1 y | AIH $\times 4$ | Yes |
| 2 | 31 | TT ^c | No | 79×10^6 , 48% | 4 y | ICSI $\times 2$ | Yes |
| 3 | 30 | TT | No | 101×10^6 , 48% | 14 mo | ICSI $\times 1$ | Yes |
| 4 | 29 | ALL ^d | Yes | 9×10^6 , 1% | 21 mo | ICSI $\times 1$ | No |
| 5 | 29 | BT ^e | No | 165×10^6 , 65% | 4.5 y | ICSI $\times 5$ | No |

^aCTx: chemotherapy, ^bML: malignant lymphoma, ^cTT: testis tumor, ^dALL: acute lymphocytic leukemia, ^eBT: bladder tumor, ^f: sperm count (/ml), ^g: motility.

対策が必要であると思われた。

紹介を受けたタイミングについては、化学療法前の紹介が精巣腫瘍では9割近くに達していたのに対して血液疾患では約5割にとどまっていた。泌尿器科医と血液腫瘍内科医との意識の違いが垣間見えて興味深いところであり、この点に関連して2007年に血液内科医を対象としたアンケート調査が報告されている¹³⁾。「化学療法に伴う不妊の可能性に関する説明行動と提供した情報の内容」、「化学療法と生殖に関する意識」などの項目についての全国500名を対象としたアンケート調査であるが、有効回答率が約3割と低く、この問題に対する関心の低さが伺われる。比較的問題意識が高いと思われる回答者の中でも、治療開始前に化学療法に伴う性腺機能障害について、生殖年齢にある患者全員に対して説明を行っている医師は37%にとどまっていた。「場合によっては説明する」と回答した医師は、すでに子供がいる場合・予後が厳しい場合・早急に治療が必要な場合に説明しない傾向があると回答している。回答者全体の半数近くが「治療を控えた患者にとって不妊の問題は優先順位が低い」と回答していることがその背景として考えられる。治療を最優先するあまりに不妊の問題を軽視する医師が多数いることが示されているわけであるが、治療前の精子凍結保存が治療中の精神的支えになったとする患者アンケートの結果¹⁴⁾や、治療に伴う不妊の可能性が患者にとって重要であるにもかかわらず、医療者からの情報提供が不十分であったとする乳癌患者への調査結果¹⁵⁾が報告されており、医師の一方的な思いこみで情報提供を制限すべきではない。

化学療法未施行例での精液所見を原疾患別に比べると精巣腫瘍群で精子濃度が血液疾患群に比べて低下していた。精巣腫瘍患者における造精機能低下については、過去の報告と同様の傾向である^{16,17)}。

以上、凍結保存を行うまでの現状について検証し問題点を検討したが、保存を請け負う施設自体の問題点もいくつか指摘しておきたい。まず保管スペースの問題がある。不妊治療を専門とする病院では日常診療でARTのために多数の凍結保存精子を保管しており、液体窒素タンクの容量にも限りがある。長期凍結保存を行う施設数が少ないために依頼が集中し、保管スペースが逼迫している上に、1年間の保管期限が近づいて継続の意志を問い合わせても返事を得られないケースが少なからずある。そのような場合、契約上は病院の判断で精子を廃棄しても良いことにはいるが、貴重な精子であり、さらに患者の治療経過もわからない状況ではなかなか廃棄できないのが実状である。

患者の治療経過がわからない事は、学術的な問題点にもつながっている。すなわち、ASCOの指針⁴⁾にも

述べられているように、現在のところ各種化学療法が妊孕性に与える影響については十分なデータがない。化学療法開始後の精子を保存し、将来ARTに用いることが安全かどうか、あるいは化学療法終了後に造精機能が回復した場合、その精子は安全なのかなど、よく分かっていないのが現状である。そのため、本来であれば精子凍結保存を行った患者についてその後の定期フォローアップを行えば化学療法の影響や回復過程を調べることが可能になると思われる。長期凍結保存のすべてを他院からの紹介で行っている個人病院の性格上、そこまで行うことは困難ではあるが、治療経過の情報、特に最低限患者の生死の情報は主治医から凍結保存施設に提供すべきであろう。また治療が奏功して健康を回復した場合には年に1回程度の精液検査を受けるよう、患者に促してもらうことも望まれる。こういう形のフォローアップを可能にするためにも、腫瘍治療医の生殖機能に対する関心をもっと深めてもらうよう、努力が必要である。

結 語

生殖医療を専門とする個人病院における長期精子凍結保存の現状について報告した。患者はすべて他院からの紹介であり、原疾患は精巣腫瘍と血液疾患が約4割ずつと多数を占めていた。精巣腫瘍の患者はほとんどが化学療法前に紹介されていたのに対し、血液疾患では5割近くが治療後の紹介であった。化学療法が生殖機能に及ぼす影響を詳しく検討するためにも、患者の定期フォローを可能にする体制が望まれる。

文 献

- 1) Jenney M and Levitt G: The quality of survival after childhood cancer. *Eur J Cancer* **38**: 1241-1250, 2002
- 2) Howell SJ and Shalet SM: Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* **34**: 12-17, 2005
- 3) Aslam I, Fishel S, Moore H, et al.: Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. *Hum Reprod* **15**: 2154-2159, 2000
- 4) 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
- 5) 日本癌治療学会: 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, <http://jsco.umin.ac.jp/outline/041108.html>, 2004
- 6) 日本生殖医学会: 精子の凍結保存について, <http://www.jsrm.or.jp/funin/guideline/2006.html>, 2006
- 7) 日本産科婦人科学会: 精子の凍結保存に関する見解, http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H19_4_seishitoketsuhozon.html, 2007

- 8) 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
- 9) 齋藤和男, 鈴木康太郎, 野口和美, ほか: 精子凍結保存10年間の経験: その現状と問題点. 日泌尿会誌 **94**: 513-520, 2003
- 10) 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
- 11) Ishikawa H, Kaneko S, Miyaji K, et al.: Cryopreservation of human sperm in patients with malignancy: first 2 years' experience. *Reprod Med Biol* **6**: 127-131, 2007
- 12) 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
- 13) 渡邊知映, 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意識と情報提供の実態調査. 癌と化療 **34**: 891-896, 2007
- 14) 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
- 15) Thewes B, Meiser B, Rickard J, et al.: The fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of breast cancer: a qualitative study. *Psychooncol* **12**: 500-511, 2003
- 16) Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E and Main KM: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* **16**: 972-978, 2001
- 17) Magelssen H, Brydoy M and Fossa SD: The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol* **3**: 312-322, 2006

(Received on July 22, 2008)
(Accepted on September 22, 2008)