

学 位 論 文 要 約

研究題目

Primordial follicles remaining in young cancer survivors who received chemotherapy

(若年がん患者における化学療法後の原始卵胞の残存)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

産科学婦人科学 (指導教授 柴原 浩章)

氏 名 荻野 奈々

目的：卵巣組織の凍結保存は、化学療法を受けているがん患者の妊孕性温存のために行われる。思春期女性の卵巣では休眠中の原始卵胞が活性化し、発育卵胞⇒前胞状期卵胞⇒胞状卵胞⇒成熟卵胞という経過を経て、約 190 日で排卵に至る。抗ミュラー管ホルモン(以下 AMH)は婦人科領域において卵巣予備能のマーカーとして使用されており、発育中の卵胞の顆粒膜細胞から分泌される。原始卵胞には、顆粒膜細胞は存在しないため、血清 AMH 値は卵胞の総数と必ずしも相関しない。さらに、化学療法がどの発育段階の卵胞に影響を与えるかは不明である。そこで、我々は、血清 AMH 値と化学療法後に残存する原始卵胞の数との関連を調べるとともに、化学療法が特にどの発育段階の卵胞に有意な影響を与えるかどうかを調べることを目的とした。

方法：当院において 2017 年 2 月から 2022 年 12 月までの間に卵巣組織の凍結保存を受けた患者 33 人を対象とし、卵巣組織凍結保存前に化学療法を受けた群 (以下：化学療法群：n=22) と非施行群 (n=11) に分けた。年齢、初経の有無、原疾患、既往治療、血清 AMH 値、卵巣容積、化学療法の使用薬剤、コース数、累積投与量、最終化学療法から血清抗ミュラー管ホルモン測定までの日数を調査した。さらにサブグループ解析として、化学療法群をリスクごとに分類し、高リスク群であるシクロホスファミド投与群と非施行群を比較した。化学療法によって誘発された卵巣の損傷は、両群を病理学的に比較することによって評価した。摘出卵巣組織の HE 染色標本にて、皮質に存在する卵胞数を発育段階ごとに計数した。さらに皮質領域の面積を測定し、発育段階ごとの卵胞密度を算出した。また皮質の線維化の評価のためにマッソントリクローム染色を施行した。また AMH の免疫組織学的染色を施行した。化学療法群と非施行群の間で、各発育段階の卵胞数を原始卵胞の割合として比較した。また血清 AMH 値と原始卵胞密度との相関を調べた。化学療法群(n=22)のうち初経発来群(n=18)と未発来群(n=4)にわけ、上記項目に関して同様に検討した。

結果：化学療法群において、非施行群よりも血清 AMH 値 (0.44 ± 0.81 vs. 4.20 ± 2.78 ng/mL, $p < 0.05$)、卵巣容積(4.14 ± 2.67 vs. 9.53 ± 2.78 g, $p < 0.05$)が有意に低かった。また移行卵胞、一次卵胞、二次卵胞とすべての発育段階において非施行群と比較して化学療法群において優位に低値であった(25.1 ± 35.6 vs. 78.6 ± 59.1 個/mm³, $p < 0.05$; 14.9 ± 21.1 vs. 134 ± 109 個/mm³, $p < 0.05$; and 9.52 ± 14.4 vs. 69.9 ± 51.4 個/mm³, $p < 0.05$)。化学療法群における組織切片では、非施行群と比較して血管内腔の狭小化とヒアリン化を認めた。また線維化の評価

のマッソントリクローム染色にて化学療法群において卵胞周囲の線維化を認めたが皮質の厚みは有意差を認めなかった(611 ± 168 vs. 509 ± 142 μm , $p = 0.17$)。さらにサブグループ解析のシクロホスファミド投与群は、非化学療法群よりも血清 AMH 値(0.19 ± 0.20 vs. 4.20 ± 2.78 ng/mL, $p < 0.05$)、卵巣容積(4.56 ± 2.97 vs. 9.53 ± 2.78 , $p < 0.05$)が低かった。各発育段階の卵胞密度の比較においては一次および二次卵胞の密度が低かった(8.43 ± 5.73 vs. 134 ± 109 個/ mm^3 , $p < 0.05$, 9.52 ± 14.4 vs. 69.9 ± 51.4 個/ mm^3 , $p < 0.05$)。また血清 AMH 値と原始卵胞密度の相関においては非施行群において正の相関を認めた(相関係数 $r=0.256$)が、化学療法群においては相関を認めなかった($r=-0.01$)。さらに原始卵胞に対する各発育卵胞の割合は、化学療法群において一次卵胞と二次卵胞が有意に低値を示した(0.09 vs. 0.598 , $p < 0.05$, 0.03 vs. 0.242 , $p < 0.05$)。初経の有無での検討では原始卵胞密度は未発来群において高かった (270 ± 114 vs. 605 ± 562 follicles/ mm^3 , $p = 0.27$) が有意差は認めなかった。

結論:化学療法は卵巣の損傷と卵胞の喪失を引き起こした。また化学療法は、原始卵胞と比較して、一次卵胞および二次卵胞を有意に障害することが明らかになった。すなわち原始卵胞は休眠中のため発育卵胞と比較すると化学療法による影響を受けにくく、化学療法後の血清 AMH 値は原始卵胞数を反映していないことを明らかにした。さらに初経未発来の小児においては残存する原始卵胞数が多く、成人と比して化学療法による影響を受けにくいことが示唆された。しかし、化学療法後に残存する原始卵胞の機能に関しては長期的な観察が必要であると考えられる。