

コラボレーション 再建外科*移植外科

女性器癌患者における卵巣凍結と妊孕性再建研究

Halim Ahmad Sukari¹、中川 毅史²、野口 修平²、三原 誠²

¹マレーシア大学生殖医療ユニット（マレーシア）、²東京大学医学部形成外科・美容外科（日本）

Abstract

女性器癌患者に対し、近年、妊孕性温存を目的とした治療法の開発が行われている。しかしながら、病期の進んだ症例に対しては、妊孕性を犠牲にして癌切除を行なう必要がある。我々は、病期が進み、拡大子宮切除を行なわれた患者さんの妊孕性再建を目指して、卵巣凍結研究と免疫抑制下の子宮移植研究を行なっている。子宮移植研究自体は、まだまだ倫理的問題や法的な問題が残っており、早期の臨床応用は難しいと思われるが、摘出した卵巣の一部を凍結保存し、将来、卵原細胞から成熟卵子を得るためのIVM-IVF技術の進歩を待ち、産児を得る可能性を残すことは非常に重要なことだと考えている。

我々は、形成外科領域における血管吻合技術の進歩「超微小血管外科技術（Super-Microsurgery）」と移植外科領域の進歩「免疫寛容下臓器移植」を融合させることで、新しい子宮移植法の確立し、子宮癌により子宮を摘出された患者さんの安全な妊孕性再建を目指す。女性器癌を発症した患者に対して、摘出した卵巣組織の一部（病理診断に使用しない部分）を凍結保存することは、代理母、子宮移植研究を鑑みて非常に重要なことである。今回、ブタの子宮移植実験モデルを開発したので報告する。

キーワード 超微小血管外科技術、卵巣移植、免疫寛容

序文

生殖補助医療（ART）の技術が発達し、日本では全出生児のうち1.8%が高度生殖医療で生まれていると言われている¹⁾。しかし、子宮を原因とする不妊症にはこの治療法は適さない。この不妊症には先天的なもの（ミューラー管の発育不全、形成不全のような異形成、子宮と膈を欠損するMayer-Rokitansky-Küster症候群）と、後天的なもの（子宮筋腫、子宮内膜癒着、子宮体癌や子宮頸癌治療のための子宮摘出）がある²⁾。ここでは特に、癌治療を目的とした子宮摘出術による不妊症と、子宮移植と代理母の倫理的問題について述べる。

近年、子宮頸癌はヒトパピローマウイルス（HPV）による性感染症によるものだという報告があり³⁾、子宮頸癌の予防健診の重要性が唱えられている。検査技術の進歩により最近、HPVの検査が可能になったため、子宮頸癌はHPV検査と細胞診により、癌になる前の段階（高度異形成）で、ほぼ確実に診断できる。このような早い病期で見つければ子宮の入り口（頸部）のみを電気メスや、レーザーで取り除く、円錐切除と呼ばれる治療で簡単に治すことができる。ほとんどの子宮頸癌は、この治療だけで完全治癒が可能であり、子宮を失うことはない。その上、その後の妊娠、出産にもほとんど影響はない。

しかしながら、病期の進んだ女性器癌患者に対しては、癌治療を優先して、拡大子宮摘出術、両側卵巣切除術が施行される。

我々は将来の妊孕性再建の観点から、切除された卵巣の組織凍結保存（図2）の研究を行なっている。加えて、子宮再建を目標として、免疫寛容下子宮移植の基礎研究も開始した。

これまで、子宮切除後の卵巣凍結保存は、代理母を想起させるため、施行されてこなかった。日本国内では代理母が原則禁止とされ、日本学術会議より提言されており、以下に記す。

2008年4月、日本学術会議において、代理懐胎を中心とする生殖補助医療に関する諸問題について以下のように提言された（参考website <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t56-1.pdf>）。①代理懐妊の法規制と原則禁止が望ましい、②営利目的での代理懐妊を行なう施行医、斡旋者、依頼者を処罰の対象とする。③先天的に子宮をもたない女性及び治療として子宮摘出を受けた女性に限定した、厳重な管理下での代理懐妊の臨床試験は考慮されてよい、④代理懐胎の試行にあたっては、医療、福祉、法律、カウンセリングなどの専門家で構成する公的運営機関を設立し、一定期間後に検討し、法改正によって容認するか、試行を中止する。⑤代理懐胎により生まれた子は、代理懐妊者を母とする。⑥代理懐妊を依頼した夫婦と生まれた子の親子関係は、養子縁組または特別養子縁組によって定立する。生命倫理に関する諸問題については、新たに公的研究

機関と公的な常設委員会を設置し、処理することが望ましく、産まれるこの福祉を最優先とした上で、子供の出自を知る権利、卵子提供や夫の死後凍結精子による懐胎については今後の重要な検討課題とされた。

子宮移植の歴史

卵管の移植や子宮移植は1960年代から1970年代にかけて始まっている。移植における大きな問題点は二つあり、一つは血管吻合技術、もう一つは免疫拒絶である。これらの問題を切り離すため、最初は自家移植が試みられた。O'Learyらは1969年に犬を用いて⁴⁾、Scottらは1971年にマカザルを用いて子宮移植実験を行っており⁵⁾、自家移植ではそれぞれ80%以上の成功率を示した。犬の子宮と卵巣の自家移植で出産例が報告され^{6, 7)}、また、免疫抑制剤を用いて他家移植が可能であること

が報告されている⁸⁾。

それまでの子宮移植は卵管を伴ったもので、子宮は卵管の付属物的なものとして移植されていた⁵⁾。そのため、IVF—ET技術の発達によって卵管移植の意義が著しく低下し、免疫抑制剤の問題もあり、この分野は一時的に衰退した。しかし、微小血管吻合技術の発達、免疫拒絶のメカニズムの解明、免疫抑制剤の進歩が研究の発展に大きく寄与することとなった。Racho El-Akouriらはマウスで子宮移植を試み、体外受精胚移植によって移植子宮から1匹の産仔を得ている⁹⁾。日本では、西田が1990年、2000年に犬・ヒヒを用いた卵管・子宮移植実験を報告し、技術的にはヒトにおいても可能であると述べている¹⁰⁾。

世界初のヒト子宮移植

2002年に世界初のヒトでの子宮移植が報告された¹¹⁾。サウ

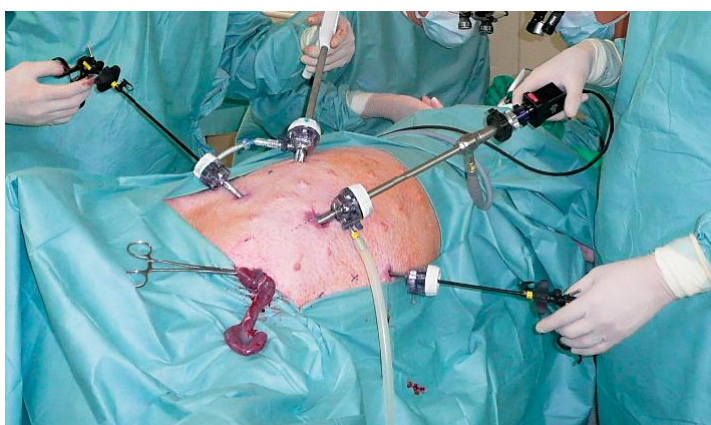


図1 プタ子宮移植

全身麻酔下で、ブタ腹壁に4つのポート挿入口と、2箇所鼠径部切開を入れた。子宮が摘出できるサイズとして鼠径部を5cm程度切開した。左は、2人の術者によって内視鏡下に子宮を摘出している手術状況である。ブタ子宮は双角子宮であるため、腹腔内の操作を容易にするために子宮角を鼠径部の切開部分より体外に出した。中央は、5cmの鼠径部切開よりブタの双角子宮を摘出した。子宮動静脈の剥離は、腹腔内にて腹腔鏡下で施行した。また、子宮角を卵管からの切離も腹腔鏡下に施行可能である。右は、子宮動静脈を腹腔鏡下に同定し、結紮糸でマーキングした状態で、腹腔外へ子宮を摘出した。結紮糸によるマーキングを基に体外での子宮動静脈の剥離を行なった。子宮動静脈は各々0.8 mm、1.0 mmと比較的太く、血管吻合は容易である。



図2 卵巣組織凍結

写真は凍結前の細断した卵巣組織である。現在、凍結卵巣組織からの卵原細胞のIVM-IVFが盛んに研究されており、将来的に凍結組織内の卵原細胞を利用して、成熟卵子、受精卵を得ることが可能になると考えられる。

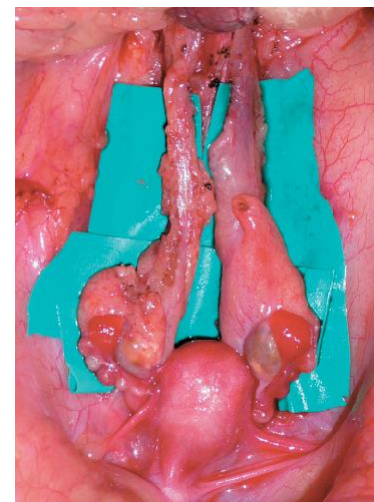


図3 霊長類の内性器の解剖学的特徴

カンクイザルの内生殖器はヒトと大変類似している。子宮は、左のように単一で卵巣卵管の位置も人と同様で、その結構も殆どヒトと変わらない。内腸骨動脈から子宮動脈が分岐し、子宮静脈が網目状に存在している点も人と同様である。

ジアラビアでは宗教的な理由から代理出産ができないという状況の中、ドナーは46歳女性、レシピエントは6年前に分娩後出血のため子宮を摘出された26歳女性であった。移植はドナーの大伏在静脈を利用してレシピエントの子宮動静脈を延長し、外腸骨動脈と血管吻合を行なった。移植後9日目に急性の免疫拒絶反応が出たが治療可能であった。99日目に子宮動静脈に急性の血栓が生じ、子宮が壊死したため子宮は摘出された。

免疫寛容下のヒト腎臓移植

子宮移植において指摘されるのは、免疫抑制剤による早産・流産や催奇形性の問題である。移植50年の歴史において子宮以外の臓器移植が実施され、移植を受けた女性からすでに1万5千人を超える子供が産まれているが、動物実験では催奇形性の危険性のある免疫抑制剤が報告されている。また、子宮は他臓器とは免疫システムが異なると考えられてきたが、動物実験の研究結果から大きな違いは認められないことが分かってきた。患者の肉体的負担も考えると免疫抑制剤は服用しない方が望ましい。

2008年1月に米マサチューセッツ病院の河合ら研究チームは、免疫抑制剤を投与せずに腎移植を成功させたという、画期的な研究成果を報告した¹²⁾。この腎移植には、HLAミスマッチ型の腎臓を用いている。移植後、徐々に免疫抑制剤（サイクロスポリン）の量を減らし、患者5人のうち4人は、9～14ヶ月後には免疫抑制剤が不要になった。腎臓は移植から2～5年たった今も正常に機能している。

免疫抑制剤なしに移植臓器が機能している状態を免疫寛容といい、通常の移植でも報告されている。そのメカニズムは完全には解明されていないが、患者と臓器提供者の造血幹細胞が共存することで、移植臓器に対する攻撃の抑制につながるため、免疫寛容が維持されていると考えられている。

我々は、分娩者のリスク管理、子どもの精神的保護を求めて、癌治療による子宮摘出後の患者に対し、免疫抑制剤を必要としない子宮移植の可能性を追求している。ヒトの子宮の大きさに比較的近いブタを用いて、移植手技の確立に成功したのでここに報告する。

結果

ブタの子宮移植

ブタの子宮動静脈の血管吻合後、子宮の色調は良好であった。子宮動静脈の径はそれぞれ0.8 mm、1.0 mmと比較的太く、血管吻合は可能であった（図1）。

霊長類の子宮移植

内生殖器の解剖は人とブタでは子宮の形態だけでなく、血管の走行も大きく異なっており、ブタの子宮移植が成功したとしても、その経験だけで人の子宮移植を行うのは不可能である。人手の子宮移植を想定した場合には、解剖学的に人に近い霊長類で移植実験を行なうことが必要となる。我々は、カンクイザルを用いて子宮と卵巣の血管解剖を試みた（図3）。カンクイザルの内生殖器はヒトと大変類似し、技術的には子宮移植

が可能であることがわかった。

考察

西田によりこれまで提案された今後解決すべき子宮移植の問題点は大きく3つある¹⁰⁾。1つ目は、術式に関するもので、子宮癌切除後の患者さんにおける移植床血管が不明確なことである。子宮癌切除後の患者さんでは、子宮摘出と同時に卵巣動静脈が結紮切離され、腹腔内は癒着している状況である。このような中で移植床血管を剥離・展開することは非常に難しいと考えられる。2つ目の問題点は、免疫抑制剤の投与の必要性である。移植に際して、当然免疫抑制剤の投与が必要とされるが、その種類、量、期間などは全く未知である。さらに、移植が成功して妊娠が成立しても、果たして、移植子宮が胎児の成長に伴って適応出来るかどうかという不安がある。最後の3つ目は、誰の子宮を移植するのか？という最も大きい社会的な問題である。また、臓器移植という方法が、救命のためではなく、ある意味では健康な女性の妊孕性獲得のために許されるのか？という倫理的問題が大きく立ちだかる。

我々はこれらの3つの問題に対して、1つずつ解決策を提案する。1つ目の問題点に対し、我々の解決策として、移植床血管を著しい癒着が予想される腹腔内に求めるのではなく、腹直筋の栄養血管である深下腹壁動静脈を利用することを提案する。この深下腹壁動静脈は大腿動静脈より分岐し、腹直筋を栄養する。血管の太さは2.0 mm前後であり、形成外科領域・再建外科領域ではしばしば利用する解剖学的にも安定した血管である（図4）。

2つ目の問題点に関する我々の解決策は、免疫抑制剤の必要のない移植プロトコルの確立である。河合らは、臓器移植前にわずかな骨髄移植を行うことで、免疫抑制剤が必要のないヒトにおける腎臓移植における成功例を報告した。この方法によって、レシピエントとなる患者は、自分自身の体内に2種類の



図4 MDCTによるヒト下腹壁動静脈の血管走行の描出

CT技術の発達により、術前に詳細な検討が可能となった。下腹壁動脈：鼠径靱帯の上方または直下で起こりすぐ上外方へ弓状に曲がり、鼠径靱帯の直下で起こる場合にはその後をこれと交叉して前腹壁の後面に至る。その際、上外側方に向く凹溝をもって精管と交叉し外側及び内側鼠径窩の境をなしつつ腹膜に被われて内側に凸側に向けた弓状に上内側に走る。腹直筋鞘の弓状線の下に達し、腹直筋に分布したのち臍の高さで上腹壁動脈の末端と交通する。

造血幹細胞が共存する Micro-Chimerism という現象によって他者の臓器を認識できないようになる。腎臓と比較して、構造的に単純な子宮においてはこの画期的な免疫寛容下・臓器移植プロトコルが成功する確率が高いのではないかと考えている。3つ目の問題点に関する我々の解決策は、性別適合手術患者からの移植である。日本において2500～7000人といわれる性同一性障害の患者数であるが、岡山大学、埼玉医科大学を中心に年間50～100件程度の性適合手術が行なわれている。そのうち、Female to male (FTM) の患者だけでも、年間25～50人である。彼らから摘出され、廃棄されている子宮を子宮を失った患者に移植しても、新しいリスクは増加しない。今後も議論されるべき点である。

結論

特に子宮移植は、多くの倫理的問題・法的な問題を抱えており、臨床応用まではまだ道のりが遠い。そのため、我々は現段階において産児の可能性を残すために卵巣凍結の重要性を訴えたい。つまり、

摘出された卵巣のうち病理診断に用いない組織を凍結保存しておくことで、妊孕性の温存を図る。これは癌治療後のQOL向上を考えるに非常に重要な治療法の1つである。

代理母や子宮移植に関しては、まだまだ議論すべき問題点が山積みであるが、女性器癌患者にとって僅かでも妊娠・出産の可能性を残しておくことが非常に重要だと考えている。

〈争点1 子宮移植の法的問題・倫理的問題〉

誰の子宮を移植するのか？

〈争点2 凍結卵巣組織の癌細胞が存在する可能性〉

凍結保存する卵巣に、病理組織診断では見つからなかった転移癌細胞が混入している可能性がある。

〈争点3 免疫寛容下における子宮移植の可能性〉

免疫寛容下の移植法はまだ臨床試験レベルの治療法である。腎臓移植以外に実施された例がなく、今後の研究の発展が期待される。

●文献

- 1) Yanagida K : Recent Progress in In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Technologies in Japan. JMAJ, 2009;51(1):29-33.
- 2) Brannstrom M, Wranning CA, Racho El-Akouri R : Transplantation of the uterus. Mol Cell Endocrinol, 2003;202(1-2):177-84.
- 3) Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al : Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst, 1995;87(11):796-802.
- 4) O'Leary JA, Feldman M, Gaensslen DM : Uterine and tubal transplantation. Fertil Steril, 1969;20(5):757-60.
- 5) Scott JR, Pitkin RM, Yannone ME : Transplantation of the primate uterus. Surg Gynecol Obstet, 1971;133(3):414-8.
- 6) Barzilai A, Paldi E, Gal D, et al : Autotransplantation of the uterus and ovaries in dogs. Isr J Med Sci, 1973;9(1):49-52.
- 7) Mattingly RF, Clark DO, Lutsky, II, et al : Ovarian function in uteroovarian homotransplantation. Am J Obstet Gynecol, 1970;108(5):773-94.
- 8) Confino E, Vermesh M, Thomas W, Jr, et al : Non-vascular transplantation of the rabbit uterus. Int J Gynaecol Obstet, 1986;24(4):321-5.
- 9) Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Dindelegan G, et al : Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. J Endocrinol, 2002;174(2):157-66.
- 10) 西田 正人 : 生殖外科の復権と展望. 日本生殖外科学会雑誌 2003;16(1):13-20.
- 11) Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, et al : Transplantation of the human uterus. Int J Gynaecol Obstet, 2002;76(3):245-51.
- 12) Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al : HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. N Engl J Med, 2008;358(4):353-61.

●参考Website

- ・社団法人日本生殖医療学会
<http://www.jsrm.or.jp/>
- ・子宮・卵巣がんのサポートグループ あいあい
<http://selfhelp.cool.ne.jp/>
- ・代理懐胎を中心とする生殖補助医療の課題
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t56-1.pdf>
- ・代理母ドットコム 世界の代理母情報
<http://www.dairi-haha.com/world-report.html>
- ・国立霞ヶ浦医療センター産婦人科
<http://www.hosp.go.jp/~kasumi/html/gyne.htm>
- ・東大医学部超微小血管外科研究室より
<http://blog.goo.ne.jp/iryokaikaku>