

※以下表の割合について、和が100%になるよう一部端数処理を行っています

表1 性別回収状況

	対象者数(人)	回収数(人)	回収率
男性	139	115	82.7%
女性	39	36	92.3%
総計	178	151	84.8%

表2-a 回答者の卒後年数と内分泌診療経験年数

	卒後年数		内分泌診療経験年数	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
10年未満	-	-	18	11.9%
10～20年未満	48	31.8%	57	37.7%
20年以上	103	68.2%	76	50.4%
総計	151	100.0%	151	100.0%

表2-b 小児がん患者の内分泌診療の経験の有無

	小児がん患者の内分泌診療の経験	
	人数(人)	割合
あり	143	94.7%
なし	7	4.6%
回答なし	1	0.7%
総計	151	100.0%

表2-c 現在診療している小児がん経験者(GCS)の人数

	現在診療しているCCSの人数	
	人数(人)	割合
なし	37	24.5%
1～9人	59	39.1%
10～49人	42	27.8%
50人以上	12	7.9%
回答なし	1	0.7%
総計	151	100.0%

表3 小児がん患者の性腺機能と妊孕性の問題に関する考え

	小児がん患者の性腺機能と妊孕性の問題は重要だと思うか		がんで死亡するリスクを考えると、がんの治療に伴う性腺機能障害や妊孕性低下は仕方ないと思うか	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
そう思う	143	94.7%	22	14.6%
少しそう思う	6	4.0%	63	41.7%
あまりそう思わない	1	0.7%	45	29.8%
まったくそう思わない	-	-	19	12.6%
回答なし	1	0.6%	2	1.3%
総計	151	100.0%	151	100.0%

表4 保護者や患者自身の性腺機能・妊孕性に対する意識

	患者の保護者は我が子のがん治療に伴う性腺機能・妊孕性への影響を気にしていると思うか		患者自身は自分のがん治療に伴う性腺機能・妊孕性への影響を気にしていると思うか	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
そう思う	69	45.7%	38	25.2%
少しそう思う	44	29.1%	55	36.4%
あまりそう思わない	35	23.2%	45	29.8%
全く思わない	1	0.7%	10	6.6%
回答なし	2	1.3%	3	2.0%
総計	151	100.0%	151	100.0%

表5 治療開始前の患者または保護者に対する性腺機能・妊孕性低下の説明状況

	がんの治療開始前に治療による性腺機能障害について説明しているか		がんの治療開始前に、治療による妊孕性低下について説明しているか	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
説明している	89	58.9%	82	54.3%
説明していない	3	2.0%	7	4.6%
把握していない	39	25.8%	34	22.5%
回答なし	20	13.3%	28	18.6%
総計	151	100.0%	151	100.0%

	主に誰から説明しているか		主に誰から説明しているか	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
がん治療医から	79	88.8%	74	90.2%
小児内分泌医から	9	10.1%	8	9.8%
その他	1	1.1%	-	-
総計	89	100.0%	82	100.0%

表6 CCSの流早産や出産時の問題、胎児奇形に関する考え

	CCS女性が妊娠した場合流早産や出産時の問題が増えると思うか		CCS自身もしくはパートナーが妊娠した場合胎児奇形が増えると思うか	
	人数(人)	割合	人数(人)	割合
そう思う	47	31.1%	6	4.0%
少しそう思う	54	35.8%	36	23.8%
そう思わない	10	6.6%	54	35.8%
どちらともいえない	29	19.2%	44	29.1%
回答なし	11	7.3%	11	7.3%
総計	151	100.0%	151	100.0%

表7 妊孕性低下(不妊)や妊娠・出産の問題で実際に困った経験

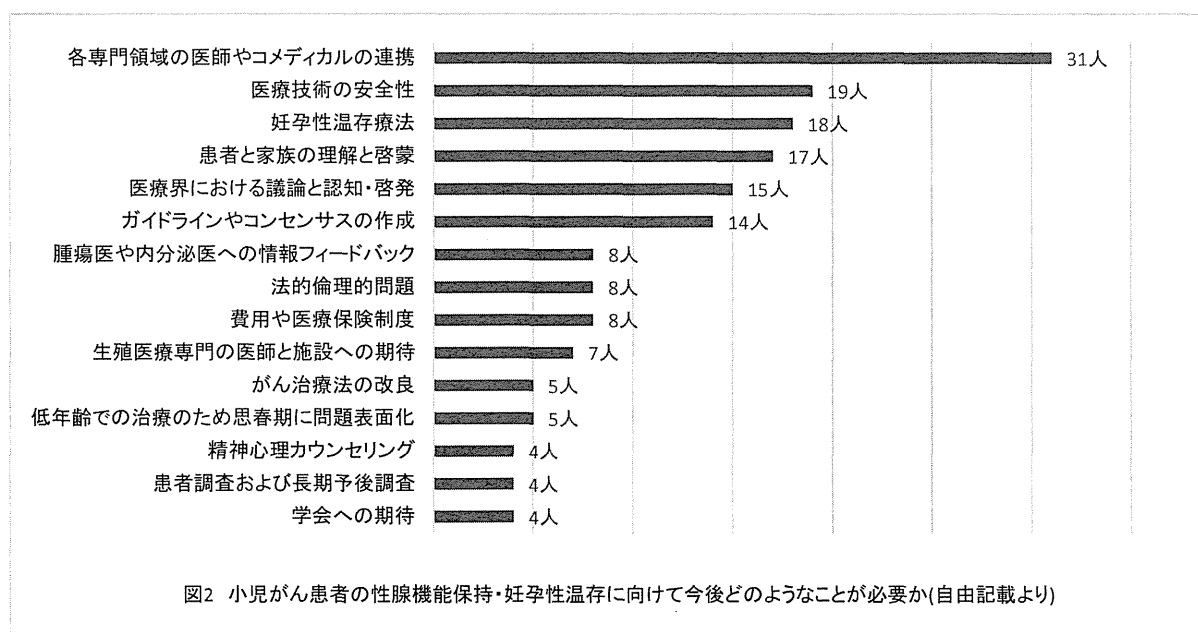
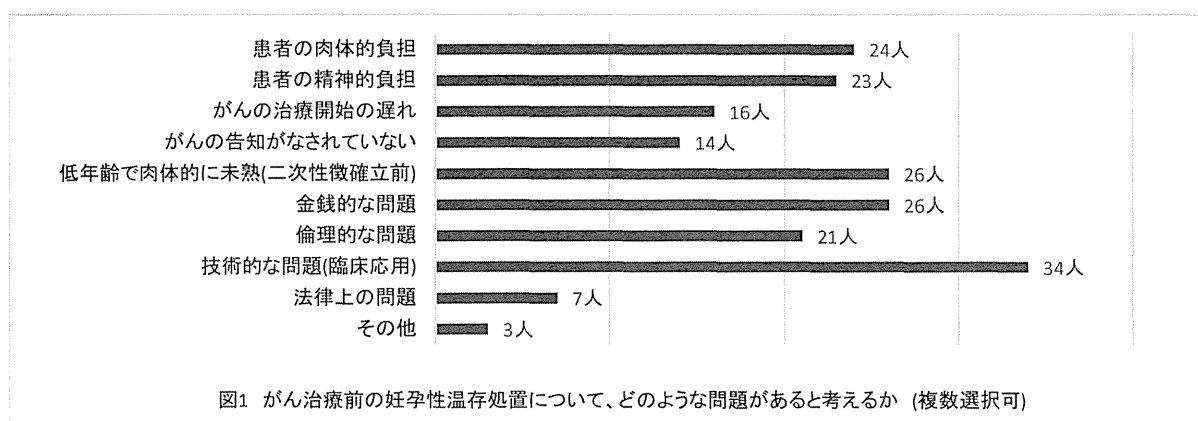
	CCSの診療において妊孕性低下(不妊)や妊娠・出産の問題で実際に困ったことがあるか	
	人数(人)	割合
はい	38	25.2%
いいえ	101	66.9%
回答なし	12	7.9%
総計	151	100.0%

(具体例の一部)

- ・ 不妊について本人の治療前の理解が不十分
- ・ 子どものときに治療を受けて、思春期になってから卵巣機能不全と診断された
- ・ 内分泌科医が最初から関わらず、不妊など聞いていなかったと後から言われる
- ・ 生理がない、流産した(CCSの為かどうかは厳密には不明)
- ・ 再発と挙児希望、どちらを選択するか
- ・ 二次がんを発症した既婚女性が妊娠を選択するか治療を選択するかで相談された(治療を優先した)
- ・ 不妊・流産
- ・ 精子数低下、卵巣機能不全などあった
- ・ 子宮内発育不全:放射線による子宮容積、筋の変化?
- ・ 本人(成人)と保護者の間で考え方が異なり、本人は性腺ホルモン補充療法を受けないと主張

表8 がんの治療開始前の妊孕性温存処置に対する問題

がんの治療開始前の妊孕性温存処置は問題があると思うか		
	人数(人)	割合
はい	34	22.5%
いいえ	45	29.8%
どちらともいえない	69	45.7%
回答なし	3	2.0%
総計	151	100.0%



II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
分担研究報告書

「分担課題名 小児がん経験者の妊娠・分娩についての検討」

研究分担者 左合 治彦
国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター・センター長

研究要旨

2003年から2013年までに当センターにおいて管理を行った小児がん経験者の分娩は6例8妊娠であった。小児がん経験者の妊娠・分娩管理に際しては、小児がんに対して行った治療の内容を把握し、症例ごとにリスクを評価することが重要であると考えられた。

研究協力者
関口 将軌 国立成育医療研究センター

A. 研究目的

我が国における小児がんの罹患者は年間2,000-2,500人とされ小児の主要な死亡原因である。現在約70%の小児がん患者に長期生存が期待できるまで治療成績は向上しており、小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivor; CCS) の妊娠・分娩は重要な課題となっている。しかし CCS の妊娠・分娩について国内での報告は少ない。そこで日本の小児医療、周産期医療の中核拠点である国立成育医療研究センターにおいて、妊娠・分娩管理を行った CCS 症例につき調査することを目的とした。

B. 研究方法

2003年から2013年までに当センターで

妊娠12週以降に管理を行った CCS 症例を、診療録およびデータベースをもとに抽出し、小児がんの種類や治療内容、妊娠・分娩経過等につき後方視的に検討を行った。

本研究は既存データを用いた後方視的検討であり、患者個人を特定する情報は収集せず、倫理面の問題は生じない。

C. 研究結果

該当する症例は6例8妊娠であった。疾患の内訳は白血病2例 (急性リンパ性白血病1例、急性骨髄性白血病1例)、神経芽腫1例、腎芽腫 (Wilms 腫瘍) 1例、軟部腫瘍2例 (乳児型線維肉腫1例、Ewing 肉腫1例) であった。診断年齢は3か月から9歳、治療は手術が5例、化学療法が5例、放射線治療が3例であった。全例が自然妊娠であり、分娩時年齢は30歳から39歳であった。妊娠中の合併症は頸管無力症が1

例（2 妊娠）、切迫早産が 1 例（2 妊娠）、イレウスが 1 例、分娩停止が 2 例であった。分娩様式は経膈分娩が 5 例 7 妊娠、児頭骨盤不均衡による分娩停止での緊急帝王切開が 1 例であった。分娩週数は 34 週 3 日から 41 週 3 日で、早産は 1 例（2 妊娠）であった。新生児では 1 例が light for gestational age であった。

D. 考察

全例が自然妊娠であり、CCS においても自然妊娠が十分可能であることが推測された。

CCS の妊娠においては特に放射線照射により流産・早産率や低出生体重児が増加するリスクが問題とされているが、今回の検討では症例数が少なく評価は困難であった。一方で放射線照射後はイレウスや骨盤変形という、一般的に妊娠との関連が指摘されることの多くないリスクを有することが判明した。

E. 結論

CCS の妊娠・分娩管理に際しては、小児がんに対して行った治療の内容を把握し、症例毎に周産期リスクを評価することが重要である。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

関口将軌、左合治彦他：当センターにおける小児がん経験者の妊娠・分娩についての検討 2015 年 4 月の日本産科婦人科学会学術集会で発表予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
分担研究報告書

「AYA 世代 (小児・若年成人: adolescence and young adult) がん患者に対する妊孕性
温存の有無に関する検討」

研究分担者 鈴木 直 聖マリアンナ医科大学産婦人科学 教授

研究要旨

近年の医学の進歩に伴って、小児・若年がん患者の生殖機能や妊孕性温存を考える医療である「がん・生殖医療(Oncofertility)」が 2006 年以降改めて注目され、産婦人科医が本領域へ関与する重要性がさらに増してきている。がん患者は原疾患に対する治療を何よりも優先すべきであると医療者が考えるのは当然であり、妊孕性温存の対策が後回しになってしまう事はやむを得ない。しかし実際に、がん治療が奏効して将来の妊娠を望むことができる小児・若年がん患者も少なくなき、一方がん治療後に妊孕性が消失し早発閉経など卵巣機能不全状態に陥る患者も少なくない。本研究では、AYA 世代 (小児・若年成人: adolescence and young adult) がん患者に対する妊孕性温存の有無に関する検討を行った。

A. 研究目的

AYA 世代に発症するがんは、一般的に進行が速く、早期から転移しやすいが、化学療法、放射線療法に対して感受性が高いものが多く、手術療法、放射線療法に加えて、多剤併用化学療法や造血幹細胞移植が適用されるようになり生存率は飛躍的に向上している。一方で治療後の妊孕性低下が問題になっており、AYA 世代女性のがん治療においては、寛解、長期生存が最重要課題であるとともに、治療終了後の妊孕性温存という観点が非常に重要になる。したがって不妊症発症の

リスク、将来のために選択可能な妊孕性温存療法の情報が、本人ならびに家族に提示される必要がある。しかしながら、AYA 世代のがん患者に対する妊孕性温存を行う上で問題点が多い。具体的には、特に血液疾患などでは治療開始までの時間が限られていることから妊孕性温存療法を行う時間的余裕が少ない事、AYA 世代のがん患者本人のみならずその親が短期間に将来の妊娠に備えた凍結保存に関する情報を十分に理解する事が困難な事、さらに時間的また技術的な問題から妊孕性温存療法の選択枝が少なくなってしまう

う事などである。これまで本邦において、小児腫瘍領域における妊孕性温存に関する議論が医師や看護師をはじめとするヘルスケアプロバイダーが一堂に会して開催されたことはほぼ皆無であった。そこで、本研究班の目的の一つを達成するために、小児科医ならびに産婦人科医を含むヘルスケアプロバイダーによる本領域に関する議論の場を構築する事を目的としてシンポジウムを開催した。

B. 研究方法

特定営利活動法人 日本がん・生殖医療研究会主催（研究分担者 鈴木直：理事長）で本研究班共催にて、2015年2月8日（日）に「がんと生殖に関するシンポジウム 2015～小児・若年がん患者さんの妊孕性温存について考える～」を大阪市北区のグランフロント大阪北館 B2 ナレッジキャピタル今グレコンベンションセンターで開催した。なお、筒井建紀医師（JCHO 大阪病院産婦人科）、井上朋子医師（HORAC グランフロント大阪クリニック）と共に本研究班研究代表者である三善陽子医師（大阪大学大学院医学系研究科 小児科学）が本シンポジウムの世話人となって会を運営した。

C. 研究結果

シンポジウムの中で、「がん・生殖医療に関する本邦の問題点～AYA 世代の妊孕性温存を考える」と題して、本邦における本領域の問題を提起した（図1、図2）。以下に抄録を記す。

【抄録】Green 博士らによると、AYA（Adolescent and young Adult：小児思春期・若年）世代のがん経験者が生涯に妊娠する確率は、同胞女兒と比較して低

値であるという（JCO 誌：2009年）。がん治療においては、原疾患の寛解とその後の長期生存が最重要課題となるが、医学の進歩に伴って、治療終了後の妊孕性温存はがん治療開始時の重要な対策となる。しかしながら、小児・思春期のがん患者においては妊孕性温存を行う上で問題点は多い。具体的には、特に血液疾患などでは治療開始までの時間が限られていることから妊孕性温存療法を行う時間的余裕が少ない事、小児・思春期のがん患者本人のみならずその親が短期間に将来の妊娠に備えた凍結保存に関する情報を十分に理解する事が困難な事、さらに時間的また技術的な問題から妊孕性温存療法の選択枝が少なくなってしまう事などである。一方、ベルギーの Donnez 博士によるホジキン病患者に対する卵巣組織凍結・移植による世界初の生児獲得症例の報告以来（Lancet 誌：2004年）、現在まで本技術によって40名の生児が誕生している。Wallace 博士らによると（Lancet 誌：2014年）、The Edinburgh selection criteria に則って AYA 世代のがん患者410症例（1996年から2012年）に対して卵巣組織凍結の評価を行った結果、卵巣組織凍結を行った群で有意に早発閉経が生じたとしている（HR：56.8）。なお、卵巣組織凍結を実際に行った群からは4名原疾患死が認められたが、The Edinburgh selection criteria から外れた群からは81名原疾患死が認められている。しかしながら、小児・思春期がんの多くを占める白血病や神経芽細胞腫は卵巣組織内にがん細胞が存在する高リスク群であり、MRD（minimal residual disease：微小がん細胞の卵巣組織内混入による、組織移植時のがん細胞の再移入）

の危険性は完全に否定できない。時間的猶予かつ技術的な観点から、また前述した Wallace 博士らの AYA 世代に対する卵巣組織凍結の評価から、小児・思春期の女兒に対しては適応を十分に検討した上で、卵巣組織凍結は将来の生児獲得が見込める妊孕性温存療法となり得るかもしれない。がん治療医の中には、がん治療後の一時的な月経再開＝（イコール）卵巣の予備能があるという誤った知識や、年齢と共に原始卵胞数が減少し一方 40 歳以降の流産率が上昇する事など生殖に関する知識不足が想定される。さらに、誤った知識の中で立案された乳がん治療の大規模臨床研究や妊孕性温存療法に関する研究も散見される現状がある。その様な中で、これからがん治療によって妊孕性が消失する可能性のある AYA 世代のがん患者に対して小児がん治療医と共に、また治療寛解後の QOL（男性として、女性として）を向上させるためにがん経験者に対して小児がん治療医や小児内分泌医と共に、産婦人科医が他職種ヘルスケアプロバイダーと共に関わっていくべきである。

なお、本シンポジウムの参加者は計 336 名であった。朝 9 時から 16 時終了まで活発な議論が展開した。

D. 考察

「がんと生殖に関するシンポジウム 2015～小児・若年がん患者さんの妊孕性温存について考える～」を開催して、以下の問題点が浮き彫りにされた。具体的には、治療開始までの期間が短く、まずは目の前の癌治療を優先するために、将来の妊孕性に関する情報提供は困難な実態がある事。特に小児患者は、治療開始

時期に妊孕性温存に関する理解が乏しく、一方親は子供の病気のことでも精神的にも限界に達していることが少なくない事から、いつ・誰が・どのようにして情報を提供すればよいかの問題である事。「疾患の性格上なかなか妊孕性温存情報を伝えることができないのではないか？」とする発言が少なくない中、がんサバイバーの参加者から「希望を持って闘うためにも、将来の可能性（妊娠・出産）を話して欲しい。希望の道筋も示して欲しい。」との発言もあった事。本シンポジウムを通じて「がんと生殖に関する情報」を共有できて有意義であったとする小児腫瘍医からの発言があった事、などである。本シンポジウムを開催して、まずは小児内分泌医と小児腫瘍医とのさらなる密な連携が必要であり、一見して月経が整である中で早発卵巣不全となる可能性のあるがんサバイバーに対する QOL 向上を目指して、産婦人科医のシームレスなフォローアップ参面の必要性が認識された。

E. 結論

小児腫瘍領域における妊孕性温存に関する議論が医師や看護師をはじめとするヘルスケアプロバイダーが一堂に会したシンポジウムを始めて開始し、まずは参加者と共に問題点を共有することができた。しかしながら、米国の Oncofertility Consortium が 2 年連続して本課題を取り上げている様に、本邦においても引き続き小児がんと生殖に関する課題を密に議論する場を設ける必要性があり、その様な観点からも、本研究班の重要な位置付けが再認識された。加えて、小児がん患者ならびにその親に対する妊孕性に関する心理的サポートの構築も併せて検討

していく必要性が確認できた。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nishijima C, Kawamura K, Okamoto N, Sato Y, Kawamura N, Ishizuka B, Tanaka M, Suzuki N. Regulation of Preimplantation Embryo Development in Mice by FMS-like Tyrosine Kinase 3 Ligand, *Journal of Mammalian Ova Research*, 2014; 31(1): 45-51.

(2) Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, Horage Y, Tanaka M, Ishizuka B, Suzuki N. Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency, *PLoS One*, 2014; 9(5): e98174.

(3) Tarumi W, Itoh MT, Suzuki N. Effects of 5 α -dihydrotestosterone and 17 β -estradiol on the mouse ovarian follicle development and oocyte maturation, *PLoS One*, 2014; 9(6): e99423.

(4) Suzuki N. Ovarian tissue cryopreservation in young cancer patients for fertility preservation, *Reproductive Medicine and Biology*, 2014; DOI 10.1007/s12522-014-0187-z.

(5) Takae S, Sugishita Y, Yoshioka N, Hoshina M, Horage Y, Sato Y, Nishijima

C, Kawamura K, Suzuki N The role of menstrual cycle phase and AMH levels in breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for oncofertility treatment, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014; DOI 10.1007/s10815-014-0392-z.

(6) Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K.. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency, *Human Reproduction*, 2015; 30(3): 608-615.

2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

(1) Suzuki N. Current topics on fertility preservation of cancer patient: ovarian tissue vitrification, *The 5th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction*; Brisbane, Australia; 2014年4月5日.

(2) Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, Horage Y, Tanaka M, Ishizuka B, Suzuki N.. Epidemiological analysis of the risk factors for and the period for onset of ovarian insufficiency after surgery, *The 5th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction*; Brisbane, Australia; 2014年4月5日.

(3) Haino T, Tarumi W, Harada T, Sugimoto K, Okamoto A, Kawamura K, Ikegami M, Suzuki N.. Determination of ovarian follicle localization in patients with primary ovarian insufficiency(POI),

The 5th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction; Brisbane, Australia; 2014年4月5日.

(4) Sugishita Y, Hoshina M, Yoshioka N, Takae S, Nishijima C, Horage Y, Haino T, Morimoto Y, Kawamura K, Suzuki N.. Oocytes cryopreservation in young breast cancer patients using vitrification after in vitro maturation(IVM), The 5th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction; Brisbane, Australia; 2014年4月6日.

(5) 鈴木直. 若年性乳癌における妊孕性温存の診療の実践—最新のトピックス—, 第2回A.M.Oミーティング; リーガロイヤルホテル京都(京都府); 2014年4月12日.

(6) 河村和弘, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 田村みどり, 鈴木直, 田中守, 石塚文平. 早発卵巣不全患者のIVA (in vitro activation) による卵胞活性化—卵巣自家移植の臨床成績, 第66回日本産科婦人科学会学術講演会; 東京国際フォーラム(東京都); 2014年4月19日.

(7) 鈴木直. がんと生殖に関する最新トピックス—妊孕性温存療法の実践について, 産婦人科セミナー; 自治医科大学(栃木県); 2014年5月21日.

(8) 鈴木直. がん・生殖医療の実践—若年がん患者のQOL向上を志向して—, 亀田総合病院 不妊生殖科講演会; 亀田総合病院(千葉県); 2014年6月6日.

(9) 西木戸修, 平川麻美, 鈴木直, 館田武志, 桑島規則, 梯紋子, 沼里貞子, 飯島麻希, 中村明子, 岡田幸法, 峯下昌道. 緩和ケアチームにおける神経ブロック療法の治療効果, 第19回日本緩和医療学会学術集会大会; 神戸国際会議場(兵庫県); 2014年6月20日.

(10) 今西博治, 水主川純, 名古崇文, 安藤歩, 秦ひろか, 五十嵐豪, 中村真, 河村和弘, 鈴木直, 田中守. 妊娠中に発症した腸閉塞の2例, 第127回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会; 都市センターホテル(東京都); 2014年6月21日.

(11) 鈴木直. 若年性乳癌とがん・生殖医療・妊孕性温存の適応は?, 第22回日本乳癌学会学術総会; 大阪国際会議場(大阪府); 2014年7月11日.

(12) 鈴木直. がんと生殖に関する諸問題について—妊孕性温存療法の実践, 第16回大阪不妊の集い勉強会; シェラトン都ホテル大阪(大阪府); 2014年7月12日.

(13) 鈴木直. がんと生殖に関わる諸問題に関して—がん・生殖医療の実践を目指して, 第2回大分がん・生殖医療研究会公開講座; ホルトホール大分(大分県); 2014年7月13日.

(14) 鈴木直. Current topics on oncofertility in Japan / がん・生殖医療の最前線, 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会; 福岡国際会議場(福岡県); 2014年7月19日.

(15) 鈴木直. がん・生殖医療の実践—若年性がん患者に対する妊孕性温存の諸問題について, 第22回長崎障害者支援再生医療研究会; 長崎大学医学部ポンペ会館(長崎県); 2014年7月22日.

(16) 鈴木直. がん・生殖医療の実践—若年がん患者に対する妊孕性温存の問題点は?, 第299回青森県臨床産婦人科医会; 八戸グランドホテル(青森県); 2014年7月26日.

(17) 杉下陽堂, 鈴木直. 若年性乳がんに対する妊孕性温存治療の実践—問題点を考える, 第32回日本受精着床学会総会・学術講演会; ハイアットリージェンシー東京(東

京都) ; 2014 年 7 月 31 日.

(18) 鈴木直. がん・生殖医療の実践-若年がん患者に対する妊孕性温存の問題点は?, 愛媛県産婦人科医会夏期講習会; リジェール松山 (愛媛県) ; 2014 年 8 月 2 日.

(19) 鈴木直. 若年性乳がんと生殖に関するトピックス~がん・生殖医療の実践を目指して~, 第 28 回沖縄乳癌研究会; ロワジュールホテル那覇 (沖縄県) ; 2014 年 8 月 22 日.

(20) 鈴木直. がん・生殖医療における問題点-妊孕性温存の的確な診療を実践するためには, 第 52 回日本癌治療学会; パシフィコ横浜 (神奈川県) ; 2014 年 8 月 29 日.

(21) 鈴木直. 放射線治療と妊孕性温存に関する最近の話題, JSAWI2014; 淡路夢舞台国際会議場 (兵庫県) ; 2014 年 9 月 6 日.

(22) Suzuki N. Ovarian tissue vitrification and transplantation: from preclinical study to clinical application, Fertility Preservation Society of India; New Delhi, India; 2014 年 9 月 7 日.

(23) Yodo Sugishita, Mariko Hoshina, Nao Suzuki. Ovarian cortex vitrification. The method of St. Marianna University, Fertility Preservation Society of India; New Delhi, India; 2014 年 9 月 8 日.

(24) 鈴木直. がん・生殖医療の実践-卵子・卵巣組織の凍結保存の現況と今後の展望, 第 67 回中国四国産科婦人科学会学術講演会; ANA クラウンプラザホテル宇部 (山口県) ; 2014 年 9 月 13 日.

(25) 鈴木直. 卵巣組織凍結・移植とがん・生殖医療, 第 17 回日本 IVF 学会学術講演会; 大阪国際会議場 (大阪府) ; 2014 年 9 月 14 日.

(26) 鈴木直. がん・生殖医療の実践-若年がん患者に対する妊孕性温存の問題点は?,

第 55 回徳島・不妊・内分泌研究会; 徳島パークウエストン (徳島県) ; 2014 年 9 月 18 日.

(27) 鈴木直. 若年性乳がん患者に対する妊孕性温存の診療-がん・生殖医療の実践, 第 11 回日本乳癌学会中国四国地方会; 広島国際会議場 (広島県) ; 2014 年 9 月 20 日.

(28) 鈴木直. 若年乳がんと妊孕性温存 - がん・生殖医療を実践するためには -, 第 31 回埼玉乳がん懇話会; 中外製薬株式会社東京第二支店 7 階 (埼玉県) ; 2014 年 10 月 4 日.

(29) Nao Suzuki. Reactivation of follicles in ovarian tissue from patients with premature ovarian insufficiency, Reprohigh Symposium "Follicle activation-groundbreaking new information with a clinical perspective?"; Copenhargen (Denmark); 2014 年 10 月 8 日.

(30) 鈴木直. 若年がん患者が希望を持ってがんと闘うためのがん・生殖医療の実践, がんサバイバーシップを科学する~がんと生殖医療~, 国立がん研究センター (東京都) ; 2014 年 10 月 13 日.

(31) 鈴木直. ~乳癌治療における妊孕性について~, The 4th Jonan Breast Seminar; 目黒雅叙園 (東京都) ; 2014 年 10 月 17 日.

(32) 鈴木直. がんと生殖に関する諸問題-妊孕性温存に関する正しい情報を伝えるには-, 第 17 回福島リプロダクション研究会; ホテル福島グリーンパレス (福島県) ; 2014 年 10 月 18 日.

(33) 鈴木直. 医学的適応による未受精卵子・卵巣組織凍結保存の現況と今後の展望 - がん・生殖医療の実践, 第 131 回近畿産科婦人科学会学術集会; 大阪国際交流センター (大阪府) ; 2014 年 10 月 26 日.

(34) 鈴木直. 若年性乳がんと妊孕性温存—適応は？, 第22回岐阜乳腺疾患カンファレンス; 岐阜都ホテル (岐阜県); 2014年10月31日.

(35) 鈴木直. 一人ひとりの妊娠・出産, NPO法人キャンサーリボンズ「がん治療と暮らしサポーター」研修—第1期集中講座一; 北野病院 (大阪府); 2014年11月1日.

(36) 鈴木直. 女性がんと生殖に関する最近の話題—妊孕性温存療法の進歩, 第19回外科病理学会; 沖縄県医師会館; 2014年11月15日.

(37) 鈴木直. がん・生殖医療の問題点—生殖医療の立場から, 第59回日本生殖医学会学術講演会; 京王プラザホテル (東京都); 2014年12月4日.

(38) 鈴木直. 若年がん患者 QOL 向上を志向したがん・生殖医療の実践, 第82回日本産婦人科医会記者懇談会; 日本記者クラブ (東京都); 2014年12月10日.

(39) 鈴木直. 若年がん患者 QOL 向上を志向したがん・生殖医療の実践—問題点と解決策, 第46回がん対策推進協議会議; 三田共用会議所 (東京都); 2014年12月12日.

(40) 鈴木直. 若年乳がん患者と妊孕性温存の最新トピックス, 第13回京都乳癌座談会; リーガロイヤルホテル京都 (京都府); 2014年12月19日.

(41) 鈴木直. 第54回北海道婦人科癌化学療法談話会特別講演; 2015年1月31日.

(42) Nao Suzuki. Recent Topics on Fertility Preservation of Young Cancer Patients, National Congress of Indonesia Association of Reproductive Endocrinology and Infertility; Medan, Indonesia; 2015年2月2日.

(43) Nao Suzuki. Workshop of Ovarian Tissue Cryopreservation-The

Introduction of Ovarian Cryopreservation, National Congress of Indonesia Association of Reproductive Endocrinology and Infertility; Medan, Indonesia; 2015年2月3日.

(44) 小泉智恵, 高見澤聡, 平山史朗, 上野桂子, 宮川智子, 奈良和子, 橋本知子, 杉本公平, 鈴木直, 森本義晴. 生殖心理カウンセラーによるがん・生殖外来陪席: 患者、家族の状況と心理支援の可能性, 第12回日本生殖医療心理カウンセリング学会学術集会; 長崎ブリックホール (長崎県); 2015年2月15日.

(45) 西島千絵, 小泉智恵, 杉下陽堂, 鈴木直. 若年乳がん患者における夫婦心理教育プログラム O!PEACE(Oncofertility! Psycho-Education And Couple Enrichment therapy)による無作為化比較対照試験, 第12回日本生殖医療心理カウンセリング学会学術集会; 長崎ブリックホール (長崎県); 2015年2月15日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1：がん治療と妊孕性消失

現状ならびに問題点の共有！5つ

1. 疾患の性格から、治療開始を最優先とすべき状況である
2. 治療開始まで急を要する場合が多い
3. ご両親の子供の将来（命）に対する不安>>>妊孕性・・・？
4. 患者本人（特に小児）の意思を確認する事が難しい
5. 侵襲が少なく、安全性の高い妊孕性温存方法は？

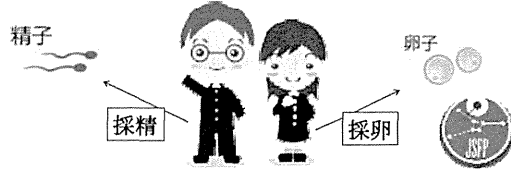
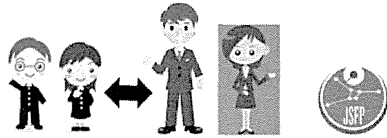


図2：がん・生殖医療に関する本邦の問題点
～AYA 世代の妊孕性温存を考える

問題点の共有！

1. 何よりもがん治療を最優先すべきである
2. 限られた時間の中で、失われなくても済んだ妊孕性能が失われてしまう様に、妊孕性温存治療の可能性を検討する
3. 希望を持ってがんと闘うためにも！！、妊孕性温存。しかし生殖医療の限界を伝える
4. 親ならびに患者へのシームレスなサポート→QOL向上を目指して！：小児内分泌医→産婦人科医師、精神的サポートetc



厚生労働科学研究費補助金
(がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
分担研究報告書

「分担課題名 若年がん患者の妊孕性温存を目的とした
未熟精巣組織凍結保存法の確立に関する研究」

研究分担者 岡田 弘 獨協医科大学越谷病院 副院長

研究要旨

精子形成の未熟な思春期前若年男児における妊孕性温存手段確立のため、マウス未熟精巣組織において、凍結保存・融解後に器官培養法を用いた体外培養にて効率よく精子を誘導できるような精巣凍結法を検討した。精子形成のまだ始まらない日齢 7 の B6D2F1 雄性マウスから精巣を摘除し、白膜を除去した後半分の大きさに断片化した後、Dimethyl sulfoxide (DMSO) とエチレングリコール (EG) を凍結保護液として使用した緩慢凍結法及び硝子化法、DMSO を含まないステムセルキープ® (SCK) を凍結保護液として使用した緩慢凍結法及び硝子化法で凍結。液体窒素中で 1 週間凍結保存した後に融解し器官培養法を用いた体外培養にて精子形成の有無を評価した。器官培養は、精巣組織を α MEM 培地に 10%KSR を添加した培養液に予め浸しておいたアガロースゲル上にのせて 34°C, 5%CO₂ 環境下で培養。DMSO+EG を使用した緩慢凍結群及び SCK を使用した硝子化法凍結群にて培養開始 5 週以降で精子誘導がみられ、1 精巣あたりの誘導精子数はそれぞれ 3, 5 であった。未凍結精巣組織 (コントロール) での誘導精子数は 1 精巣あたり 6 であった。誘導された精子をマウス卵に顕微授精させることにより精子機能を評価したところ、DMSO+EG を使用した緩慢凍結群では卵割が生じなかったが、SCK を使用した硝子化法凍結群では卵割が発生した。このことから本研究により、現時点では、SCK を使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。

A. 研究目的

がんに対する集学的治療の進歩により、多くの患者ががんを克服することができるようになったが、若年患者に対する治

療は、時に性腺機能不全や妊孕性消失を引き起こし、いわゆる cancer survivor での不妊が問題となっている。その対策として、治療前の精子凍結保存があるが、

思春期前若年男児においては精子形成が未熟なため、精子採取不可能であり、未だ妊孕性温存の手段がないのが現状である。思春期前の精子形成がまだ始まっていない幼若精巣組織を凍結保存し、融解した後に体外培養によって精子形成を誘導することができれば、この問題の解決につながる。幼若精巣組織の体外培養法として、気相液相境界面培養法を用いた器官培養法が近年確立された。本研究の目的は、融解後の器官培養にて効率よく精子を誘導できるような幼若精巣組織凍結法を確立することである。

B. 研究方法

精子形成の始まっていない日齢 7 の B6D2F1 雄マウスの精巣を本研究に用いて、プログラムフリーザーを用いない緩慢凍結方法（Uncontrolled slow freezing；USF）と硝子化法（Vitrification；V）での融解後器官培養における精子形成について比較した。凍結保護液として、Dimethyl sulfoxide（DMSO）とエチレングリコール（EG）を組み合わせたもの、DMSO を含まないステムセルキープ®（SCK）を用いた。

日齢 7 の B6D2F1 雄マウス 10 匹から摘除した 20 精巣を白膜を除去した後半分の大きさに細切し、以下の 5 群にふりわけて凍結。《①非凍結群（コントロール群）、②DMSO+EG を凍結保護液として用いた USF 群、③SCK を用いた USF 群、④DMSO+EG を用いた V 群、⑤SCK を用いた V 群》

凍結開始 7 日後にそれぞれを融解し、体外培養にて精子が誘導されるかを検討した。融解した断片化精巣組織を予め培養液に浸しておいたアガロースゲル上で

器官培養。器官培養は、気相液相境界面培養法（gas-liquid interphase method）に準じ、精巣の小組織片を培養液に半分を浸したアガロースゲルにのせて 34°C、5%CO₂環境下で培養。過去に報告された方法に従い、培養液としては α MEM 培地に 10%KSR を添加したものを使用（Sato T, et al. 2011）。それぞれのグループで、培養開始後 4 週、5 週、6 週で組織を細切し、精子の有無を検討。精子が誘導されていれば、同系統のマウス卵に顕微授精させて精子機能を評価した。

C. 研究結果

まず非凍結のコントロール群（①）では、器官培養後 4 週で精子誘導が確認され、顕微授精によって産仔を獲得するに至った。この群では培養後 5 週でも精子誘導が確認されたが、培養後 6 週では精子誘導が確認できなかった。

これに対し凍結群では、DMSO+EG を凍結保護液として用いた USF 群（②）と SCK を用いた V 群（⑤）の 2 群において、器官培養による精子誘導が確認できた。これらはいずれも培養後 4 週では確認できず、培養後 5 週及び 6 週での精子誘導であり、培養後 5 週での誘導精子が最多であった。誘導精子の顕微授精によって、⑤群では卵割が発生したが、②群では卵割には至らなかった。

また、1 精巣あたりの精子誘導数はコントロール群で 6、DMSO+EG を用いた USF 群で 3、SCK を用いた V 群で 5 であった。

D. 考察

器官培養によって未熟マウス精巣組織から精子が誘導されることが示されてい

るが、本研究によって凍結・融解後の器官培養においても精子が誘導されることが示された。このことは、思春期前若年男児の妊孕性温存手段開発の足がかりとなる可能性を秘めていると思われる。

緩慢凍結法、硝子化法のいずれにおいても凍結・融解後の器官培養による精子誘導がみられた。本研究結果から、凍結保護液に関して、緩慢凍結法では DMSO を含むものが望ましく、硝子化法では DMSO を含まないものが望ましいことが分かった。1 精巣あたりの誘導精子数、誘導された精子の顕微授精によって DMSO を用いない硝子化法凍結群でのみ卵割が生じたことから、現時点では、SCK を使用した硝子化法凍結法が、未熟マウス精巣組織の凍結法としては他の方法と比較し、器官培養による精子誘導の効率性ならびに誘導された精子機能の点で優れていると考えられた。

E. 結論

凍結保存後に融解したマウス未熟精巣組織から器官培養によって精子が誘導可能であった。緩慢凍結法では凍結保護液として DMSO を含むものを用いることが望ましく、硝子化法では DMSO を含まないものが望ましいことが示唆された。今回の研究では、SCK を凍結保護液として用いた硝子化法で凍結後に融解、器官培養して誘導された精子のみ、顕微授精で卵割が発生し、妊孕能が示唆された。産仔獲得については現在も検討中である。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

がんと生殖に関するシンポジウム 2014

基調講演:「男性血液疾患患者さんの妊孕性温存の将来像」

2014 年 2 月, 東京

第 52 回日本癌治療学会学術集会

シンポジウム:「若年がん治療の特徴と妊孕性における問題点, 泌尿器悪性腫瘍における妊孕性温存」

2014 年 8 月, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
(がん対策推進総合研究事業 (がん政策研究事業))
小児・若年がん長期生存者に対する妊孕性のエビデンスと
生殖医療ネットワーク構築に関する研究
分担研究報告書

「分担課題名 若年早期乳癌患者に対する生殖技術の安全性および治療後の妊孕性に関するデータベース構築に関するパイロット研究」

研究分担者 清水 千佳子
国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科

研究要旨

乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知られている。国内では、2014年に清水らの先行研究により作成した診療ガイドライン「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」(金原出版)が刊行され、若年乳癌患者に関わる医療者への啓発が進んだ。

しかし乳癌治療に関連した妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠・出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスの不足が課題であり、臨床研究の推進は喫緊の課題であるとの認識は共有されているものの、具体的にどのような研究を行うべきか方向性は定まっていない。そこで今年度は、海外における乳癌患者の生殖医療の実施状況や臨床研究に関する動向の調査を行った。その結果、一部の対象に関してはグローバルな前向き研究が企画されているものの、挙児希望を有するより幅広い乳癌患者のニーズに応えられるものではなく、この結果には、国内外におけるがん医療・生殖環境の違いも結果に影響すると考えられた。よって、国内において若年乳癌患者における生殖医療のデータベースの構築が必要であると考えられ、2年目にデータベース構築の実行可能性やその規模の検討を目的としたパイロット研究を計画することとした。

A. 研究目的

女性の社会進出にともなう晩婚・晩産化の影響で、乳癌と診断された時点で妊娠・出産を経験していない若年乳癌患者も少なくない。乳癌治療に伴う不妊は、挙児希望のある若年乳癌患者のクオリティ・オブ・ライフに大きな影響をもたらすことが知ら

れている。I期、II期であれば5年生存割合は90%を超えるような時代になってきており、乳がんと診断されてからの人生をより豊かに生きたいと願う患者のニーズに応えるような形で、近年、がん治療の中でも乳癌患者の妊娠・出産、妊孕性保持といった問題への関心が高まっている。2014

年には清水らの先行研究により作成した診療ガイドライン「乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き」（金原出版）が刊行され、若年乳癌患者に関わる医療者への啓発が進んだ。

しかし乳癌治療に関連した妊孕性対策に関しては、乳癌治療後の生殖医療の利用や妊娠出産の安全性、および生殖医療のアウトカムに関するエビデンスが不足しており、医療者と患者のコミュニケーションの障害の一因となっている。この領域における臨床研究の推進は喫緊の課題であるとの認識は医療者の間で共有されているものの、具体的にどのような研究を行うべきか方向性は定まっていない。そこで今年度は、海外における乳癌患者の生殖医療の実施状況や臨床研究に関する動向の調査を行った。

B. 研究方法

①International Breast Cancer Study Group (IBCSG) の研究者会議に参加し、同研究グループが計画している国際多施設共同試験 Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer (POSITIVE) 試験 (IBCSG48-14/BIG8-13) 試験に関する情報を収集した。

②海外の臨床研究の動向の調査する目的で、2014年10月13日に米国 Dana Farber 研究所の Ann Partridge 博士を招へいし、乳癌患者の生殖医療を中心テーマとしたがんサバイバーシップに関するシンポジウムを開催した。

C. 研究結果

①POSITIVE 試験の検討

目的は、閉経前ホルモン療法受容体陽

性乳癌患者における乳癌再発リスクの可能性に関連して、妊娠・出産のための一時的なホルモン療法の中断の安全性を評価すること。対象は、18歳以上42歳以下の ER 陽性早期乳癌患者で、登録時に18か月以上30か月以内の術後ホルモン療法を完了しており、挙児希望を有する。試験に参加することを同意し登録された患者は、登録後ホルモン療法を中止し、3か月間の wash-out 期間後、最大24か月間、妊娠、出産+/-授乳を試みる。妊娠・出産の有無によらず24か月経過後は術後ホルモン療法を再開し当初予定されていた投与期間の内服を完了することが強く推奨される。なお、本試験においては、妊娠・出産にあたり生殖医療技術の利用の有無を問わない。予定症例数は500人（4年間）。主要評価項目は breast cancer free interval、副次的評価項目は月経回復および月経パターン、妊娠、妊娠転帰、出生児転帰、授乳、生殖医療の利用、ホルモン療法のアドヒアランス、distant recurrence free interval。フォローアップ期間は最後の患者の登録後10年間。付随して、腫瘍および血液検体を用いたトランスレーショナル研究、心理社会的研究も実施の予定。

本試験に登録されたコホート全体の乳癌再発率が年間2%と推定し、その妥当性を検証する。中間解析は3回、追跡期間中の患者が270,600,1100人年に達したときに実施する。早期中止にいたる確率は乳癌再発率が年間4%であれば0.99、年間2%であれば0.04。

②米国 Dana Farber 研究所における生殖医療との連携の現状についての講義をふまえ、日本のがん・生殖医療の連携の現状を踏まえた意見交換を行った（図1、図2）。

(図1) 研修会ポスター

厚生労働科学研究(がん対策推進総合研究(がん政策研究))推進事業がん医療従事者向け研修会

がんサバイバーシップを科学する ～がんと生殖医療～

日時 **2014年10月13日(月・祝) 13:00~17:00**

会場 **国立がん研究センター 築地キャンパス 国際研究交流会館**
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 (会場地図は裏面に掲載いたします)

定員 **180名** (参加費 **無料**)
参加登録申し込み締め切り: 9月30日(水)

演者 **Ann Partridge** 先生 (Dana-Farber Cancer Institute)
*同時収録が予定されています

徳永えり子 先生 (九州大学)
古井 辰郎 先生 (岐阜大学)
桜井なおみ 氏 (キヤンサー・ソリューションズ株式会社)
清水千佳子 先生 (国立がん研究センター中央病院)
鈴木 直 先生 (聖マリアンナ医科大学)

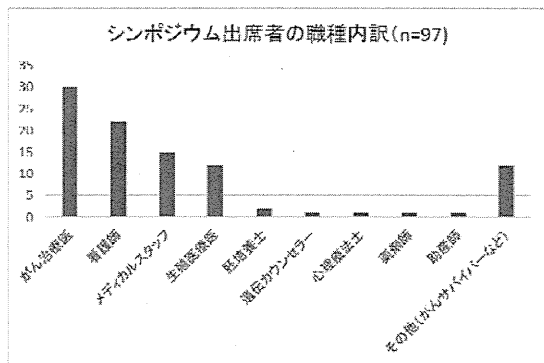
がん診療の発展に伴い、がんの予後はかつてに比べ飛躍的に改善されています。がん患者の数は年々増加傾向にあり、がん診療従事者には、がんの治療中や治療後の生活や人生、いわゆる「サバイバーシップ」に配慮した診療が求められています。

中でも妊孕性は、若年がん患者の治療後のQOL上の大きな問題のひとつであることが知られていますが、その支援にあたっては様々な課題があります。本研修会では、がんサバイバーシップ研究の第一人者である米国Dana-Farberがん研究所のAnn Partridge先生をお招きし、がん患者の生殖医療を題材に、国内外のがんサバイバーシップ支援の現状と研究的な取り組みを紹介し、国内の若年がん患者・サバイバー支援の発展につなげたいと思っています。みなさん奮ってご参加ください!

【主催】 厚生労働科学研究推進総合研究(がん政策研究)推進事業(がん医療従事者向け研修会)「がん・若年がん患者における生殖性機能低下と生殖医療サポートの構築に関する研究」/ 国立がん研究センター国際研究交流会館/ 国立がん研究センターがん対策推進総合研究(がん政策研究)推進事業(がん医療従事者向け研修会)「がん・若年がん患者における生殖性機能低下と生殖医療サポートの構築に関する研究」/ 国立がん研究センター国際研究交流会館/ 国立がん研究センターがん対策推進総合研究(がん政策研究)推進事業(がん医療従事者向け研修会)「がん・若年がん患者における生殖性機能低下と生殖医療サポートの構築に関する研究」

【印刷】 国立がん研究センター/ 印刷 No. UVCT201405 / 第02版

(図2) シンポジウム参加者背景



D. 考察

生殖医療の利用は患者自身の自由な意思に基づくため、ランダム化比較試験の実施は不可能である。POSITIVE 試験は、がん・生殖医療領域において、世界でも初めての画期的な大規模臨床試験であるが、この試験では、生殖医療利用の安全性を検証することはできない。乳癌患者における生殖技術の安全性をより広く検討するには、現実には前向きに症例を集積したデータベース

の解析によってのみしか検討し得ないと判断した。このような前向きデータベースの構築にあたっては、専門領域をまたがった情報収集を必要とするため、困難が予想される。そこ2年目以降の分担研究として、若年乳癌患者の生殖医療に関するニーズの抽出と、データベースの構築の実行可能性および規模の検討を目的としたパイロット研究を計画することとした。(図3)

E. 結論

海外の研究の動向を検討したところ、国内において若年乳癌患者における生殖医療に関するデータベースの構築が必要であると考えられ、2年目にデータベース構築の実行可能性やその規模の検討を目的としたパイロット研究を計画することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu C. Breast cancer in young women: its biological and clinical uniqueness and needs of comprehensive care. Breast Cancer 2014; 21: 641-642.

北野敦子、清水千佳子。乳癌患者におけるサバイバーシップの問題とその支援。乳癌の臨床 2014; 29: 469-480

清水千佳子。若年乳癌患者の妊孕性に関する支援。Cancer Board 乳癌 2014; 73:72-75

2. 学会発表