

なし

## 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

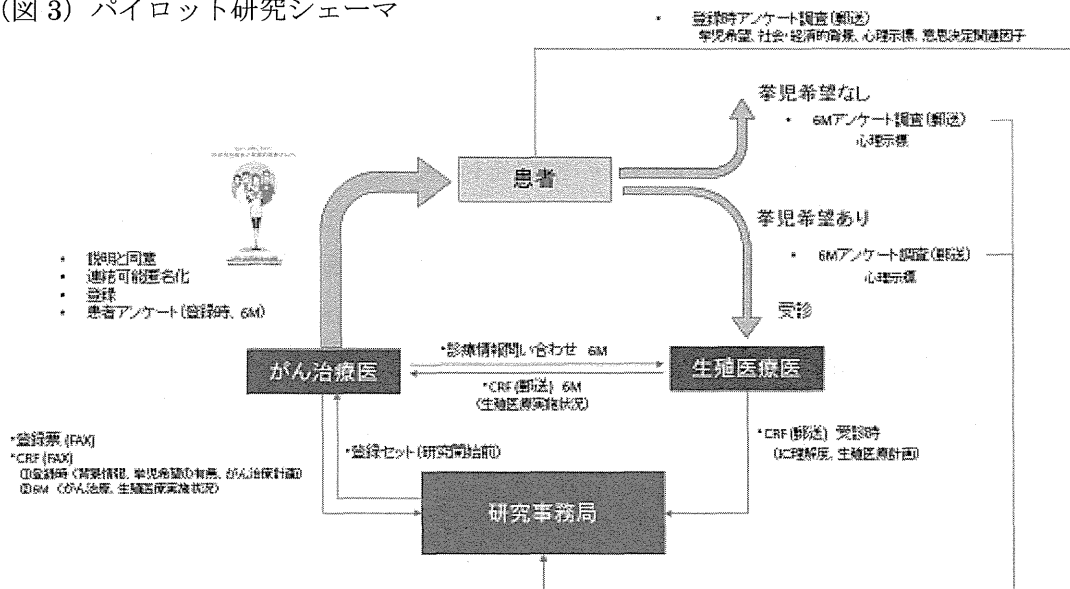
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

(図 3) パイロット研究シエーマ



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 がん拠点病院における生殖医療連携のモデル作り」

研究分担者 加藤 友康 国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科 科長

**研究要旨**

がん専門病院における、がん患者の孕性孕性温存に関する問題点として、妊孕性温存希望の患者は数多くいるが院内に生殖医療医が不在のため地域生殖医療施設に連携を頼らざるを得ない。だが、生殖医療との連携基盤が無く、妊孕性温存を断念するケースが後を絶たない。この現況を打破するため、当院と近隣の生殖医療を標榜している医療機関との連携を図り、がん拠点病院における生殖医療連携の模範となるモデル作りを目的とした。

今年度は双方の実務担当者レベルの協議を行い、双方のニーズ、問題点、解決策などを探った。その結果、がん拠点病院と生殖医療施設と間で同一のインフォームド・コンセントを図るため、患者説明用の資料の共有が必要性、妊孕性温存に関する連携手帳の作成、そして医療連携を介した運用基盤の確立が挙げられた。

次年度以降は実際の生殖医療連携の開始、共通資料の作成、勉強会・症例検討を予定している。

**A. 研究目的**

がん専門病院における、がん患者の孕性孕性温存に関する問題点として、

1. 妊孕性温存希望の患者は数多くいるが院内に生殖医療医が不在のため地域生殖医療施設に連携を頼らざるを得ない。
2. 妊孕性温存に関する地域連携モデルの基盤がなく、担当医あるいは患者レベルでの受診が主流となっており、結果的に妊孕性温存の至適時期を逸したり、受診予約ができないケースもしばしばある。

3. 病勢進行が速い場合は、地域の生殖医療施設に移動ができないことを理由に、妊孕性温存を断念する場合もあるなどが挙げられる。

この対策としては、がん専門病院と生殖医療機関との密接でシームレスな連携が求められる(図1)。だが、その連携がこれまで取られていないのが現状である。そこで、がん専門病院がどのようにしたら生殖医療機関との連携を図れるか、そのモデル作りを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

2015年3月3日に、聖路加国際病院、3月5日に虎ノ門病院のそれぞれ、実務担当者レベルの会合を開催して双方のニーズ、問題点、解決策などを探った。

## C. 研究結果

妊孕性温存に関するがん専門病院と地域生殖医療施設との医療連携パスの具体案として、以下の提案がなされた(図2)。

1. 共通パンフレットを使用する患者説明
2. 妊孕性温存に関する連携手帳の作成
3. 各施設の医療連携を介した運用基盤の確立
4. 定期的な合同勉強会、症例検討会の開催

さらに、妊孕性に関する医療連携実現化に際し準備するものとして、

- ① 患者説明用パンフレット
  - ・ 男性がん患者向け
  - ・ 女性がん患者向け
- ② 妊孕性連携問診票
- ③ 当院内での精子採取に関する同意書が検討された。

精子採取の年齢制限が聖路加国際病院では50歳であるのに対し、虎ノ門では60歳であった。

## D. 考察

がん専門病院と生殖医療機関との密接でシームレスな連携基盤を構築するため、今回当院の近隣である、聖路加国際病院と虎ノ門病院の各生殖医療に預かる実務担当者と協議した。双方の視点から検討した結果、共通のプラットフォームで患者に説明すること、及び妊孕性温存の連携パスの必要性を実感した。

また、精子採取の年齢制限に、生殖医療機関での相違が明らかとなったように、ネットワーク作りには、相違点について調整が必要となる。

2年目以降は実際の連携の開始、共通資料の作成、勉強会・症例検討を予定し、がん専門病院が妊孕性温存のためにどのように生殖医療機関と連携をとるか、その模範を示していきたい。

## E. 結論

腫瘍専門医療機関と生殖医療機関との密接な連携を築くには、まずお互いのニーズを知り、患者説明用の共通の資料や医療連携室を介した運用基盤を構築することが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 田村宣子、清水千佳子、加藤友康、板東裕子、浅田義弘、藤原康弘. 若年乳がん患者におけるAMHと月経再開についての検討 日本乳癌学会 22・300・2014

2) 田村宣子、清水千佳子、加藤友康、板東裕子、浅田義弘、藤原康弘. 若年乳がん患者における医原性早発卵巣不全閉経とAMHについて 第15回関東ホルモンと癌研究会 15・24・25・2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図 1

妊孕性温存に関するがん専門病院と地域生殖医療施設との医療連携に関する基盤開発

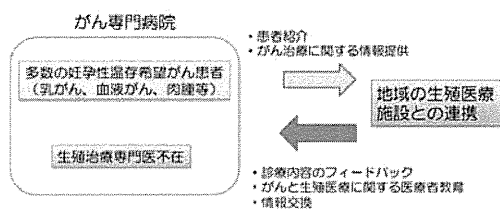
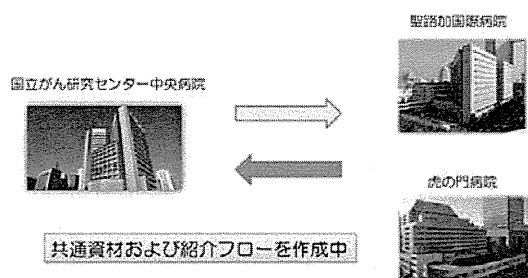


図 2

国立がん研究センター病院におけるがん患者の妊孕性温存に関する医療連携モデル



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：がん治療施設担当、紹介元コホートの管理」

研究分担者 藤崎 弘之 大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科 副部長

**研究要旨**

小児がん長期生存者における晩期合併症の一つである妊孕性低下は、極めて深刻な生活の質の低下をもたらさうる問題であるが、我が国においては、その実態の把握がほとんどされておらず、患者の理解も進んでいないのが現状である。そこで、これらの問題を解決することを目的とした本研究班のプロジェクトのうち、今年度は、①『小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究』の立案、②小児がん患者・経験者に対する情報提供を目的としたポータルサイトの開設について、小児がん治療施設の一つとして参画した。

自施設での取り組みとしては、長期フォローアップ診療体制の刷新とがん治療前の妊孕性温存治療を目指した関連診療科の連携体制構築に向けた取り組みを開始した。長期フォローアップ診療体制は、専門外来とカンファレンスを2つの構成要素とし、血液腫瘍診療医だけでなく内分泌診療医を含めた関連診療科医師や看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士といった多職種がそれぞれ密接に関わる体制とした。これにより、性腺機能や妊孕性についても、より適切な問題把握と対応が行える体制が整備された。妊孕性温存治療については、当院の関連診療科医師が日本がん・生殖医療研究会主催の「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～」に参加し、その必要性を認識した。この治療については、要する時間が可能な限り短いことが原疾患の治療上不可欠であるから、可能であれば、自施設内あるいは近隣施設で行えることが望ましいと考えられた。今後、関連各診療科が連携して、精子保存や卵子保存をはじめとする各技術について、その実行可能性を検討することになっている。

**A. 研究目的**

医療の進歩に伴い我が国における小児がんの治療成績は向上し、全生存率が 70

～80%に達するとされ、人口の数百人に1人が小児がん経験者であるとも推計されている。そのため、疾患そのものある

いは受けた治療による晩期合併症についての長期フォローアップの重要性が増してきているが、妊孕性低下はそのような晩期合併症の一つであり、患者の将来に極めて深刻な生活の質（QOL = quality of life）低下をもたらさう重要な問題である。海外においては、多数例での検討で、治療内容や治療時の年齢により妊孕性にさまざまな影響を及ぼすことや、将来の妊娠・出産における問題が報告されているほか、治療開始前の妊孕性温存治療の検討もなされるようになってきている。一方、これまで我が国においては、この問題の実態はほとんど把握されておらず、小児がん患者・経験者における性腺機能低下や妊孕性低下の実態把握や患者・経験者に対する情報提供、あるいはこれから治療される患者において妊孕性温存治療を実施する体制を整備することが必要である。

## B. 研究方法

前項で挙げた問題を解決することを目的とした本研究班におけるプロジェクトのうち、今年度は、①『小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究』の立案、②小児がん患者・経験者の人々に対する情報提供を目的としたポータルサイトの開設について、小児がん治療施設の一つとして、研究・企画の立案に参画した。

また、当院の診療体制においても、性腺機能や妊孕性の低下を含めた晩期合併症の問題により適切に対応することを目的として、今年度から長期フォローアップ診療体制の刷新を行うとともに、がん

治療前の妊孕性温存治療を目的とした関連診療科医師の連携体制の構築を開始した。

## C. 研究結果・考察

### ①『小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究』

本研究については、研究計画作成にあたり、がん治療歴についての調査方法を中心に検討を行った。治療歴については、化学療法剤の累積使用量算出のための過去の診療録調査が非常に困難を伴う問題、特に妊娠・出産期に達している小児がん経験者など治療歴が古い患者ではその問題が深刻であることが指摘された。そのため、白血病などでは実施した治療プロトコールからの逆算を行うこと、対象患者については長期フォローアップ外来を受診していて、治療歴データの収集に困難を伴わない患者に限定することとなった。また、この研究では、通常診療で測定される指標よりも鋭敏に卵巣機能を反映するとされる抗ミュラー管ホルモンの測定が行われる計画となった。

### ②情報提供のためのポータルサイト

本研究班による情報提供のためのポータルサイトは、「小児・若年がんと妊娠（<http://www.j-sfp.org/ped/>）」として平成27年1月に公開されたが、そのうち「小児がんの予後」に関する解説を担当し作成した。

### ③長期フォローアップ診療体制の刷新

従来当院では、通常の小児血液腫瘍科外来において、がん治療中の患者診療とともに小児がん経験者の長期フォローア

ップを行っていたが、平成 26 年 7 月から長期フォローアップ専門外来（毎週水曜午前）を開設するとともに長期フォローアップカンファレンスを定期的を開催する体制とした。長期フォローアップ専門外来については、まず成人期に達した小児がん経験者の心理にも配慮して、診療場所を小児診療区域とは区別された区域に設置した。そして、医師の診察前に医療ソーシャルワーカーが心理社会的ニーズを聴取し、臨床心理士が心理スクリーニングを行い、担当看護師が医学的問題を含めた総合的な聞き取りを行う体制とした。また、同じ日に内分泌科や脳神経外科といった関連他科の受診も可能とした。長期フォローアップカンファレンスは、長期フォローアップ外来を受診する全患者について、小児血液腫瘍科医師、小児内分泌科医師、脳神経外科医師、担当看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士などが一堂に会して討議する場として、定期的実施することとした。これらにより、性腺機能や妊孕性についても、問題の把握および対応がより適切に行える体制が整備された。

#### ④妊孕性温存治療を目指した関連診療科医師の連携体制の構築

がん治療前の妊孕性温存治療を目指した関連診療科の連携体制構築のための取り組みとして、平成 27 年 2 月に行われた日本がん・生殖医療研究会主催の「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～」に、当院の小児血液腫瘍科医、小児外科医、小児内分泌科医が参加して問題共有を行い、妊孕性温存治療の必要性を認識した。実施するにあたっ

ては、治療に要する時間を可能な限り短くすることが原疾患の治療上不可欠であり、自施設内あるいは近隣施設で実施できることが望ましいと考えられた。しかしながら、技術的に実施することが不可能なものもあると思われ、関連各診療科が連携して、精子保存・卵子保存をはじめとする各技術について、実行可能性を検討することとなった。

#### D. 結論

『小児がん長期生存者の女性における性腺機能と妊孕性に関するコホート研究』により、我が国における女性の小児がん経験者における性腺機能や妊孕性の低下の実態が明らかになることが期待される。また、小児がん経験者における問題理解に役立つことを目的として、本研究班によるポータルサイト「小児・若年がんと妊娠」が開設された。

自施設においては、性腺機能や妊孕性の低下を含めた晩期合併症の問題により適切に対応することを目的に、長期フォローアップ専門外来と長期フォローアップカンファレンスが開設された。また、この診療体制で上記コホート研究を実施することで、特に女性の患者さんにおいては、性腺機能や妊孕性の問題についてより適切な診療が可能となることが期待される。

がん治療前の妊孕性温存治療についても実施する必要性が認識され、自施設内あるいは近隣施設での実行可能性について検討することとなった。

#### E. 健康危険情報

分担研究のため不記載

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 浦本由紀、佐藤恵美、大田理恵、久保田美枝子、松元和子、原 純一. 小児がん診断時から長期フォローアップに至るまでの心理社会的支援における医療ソーシャルワーカーの役割. 第37回近畿小児血液・がん研究会、平成27年2月14日、京都
- 2) 松元和子、石井裕子、中村さやか、中野嘉子、仁谷千賀、岡田恵子、藤崎弘之、佐藤恵美、浦本由紀、大田理恵、宇野光昭、多田羅竜平、原 純一. 長期フォローアップ外来における心理スクリーニング 第一報. 第37回近畿小児血液・がん研究会、平成27年2月14日、京都

## G. 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 小児がん治療後の女性患者を対象とした 性腺機能と妊孕性についての研究

分担研究者 松本 公一 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

【研究要旨】 小児がん治療後の女性患者を対象に、性腺機能と妊孕性を評価し、経時的に状態の把握と不妊・妊娠・挙児の情報を追跡するコホート研究を行うことが、今回の研究班の一つの目標である。このコホート研究の対象疾患として、症例数の推測と疾患選択の妥当性を検討した。小児がんは年間 2000 から 2500 人の新規発症が見込まれており、小児白血病はそのおよそ 1 / 3 を占めることが推測されている。小児白血病に関しては、JPLSG 長期 FU 委員会作成の治療サマリーにより、比較的容易に治療歴が検索できることから、レジメンで管理された疾患での治療歴の捕捉が可能となる。各研究グループのレジメンにおけるシクロフォスファミドの使用量を比較検討したところ、ALL における標準リスク群と高リスク群、および AML 群を比較することが、性腺機能と妊孕性を評価するには、最も妥当であると考えられた。造血細胞移植患者、固形腫瘍を対象にした場合、治療歴の収集に困難を生じることや、疾患毎のバイアスがかかってしまうことが問題となる。今後、治療歴を含めた疾患登録の体制整備が課題となる。

### A. 研究目的

小児がん治療後の女性患者を対象に、性腺機能と妊孕性を評価し、経時的に状態の把握と不妊・妊娠・挙児の情報を追跡するコホート研究を行うことが、今回の研究班の一つの目標である。このコホート研究の対象として、どのような小児がん患者を設定することが妥当であるかについて研究した。

幼少期に治療を受けた小児がん患者は疾患・治療を把握していないことがあるが、年月がたつてから遠い過去の診療情報を入手することは極めて難しい。今回のコホート研究では、過去の治療歴について、できる限り簡便に収集でき

る方法がないかどうかについて探索的に解析する。

### B. 研究方法

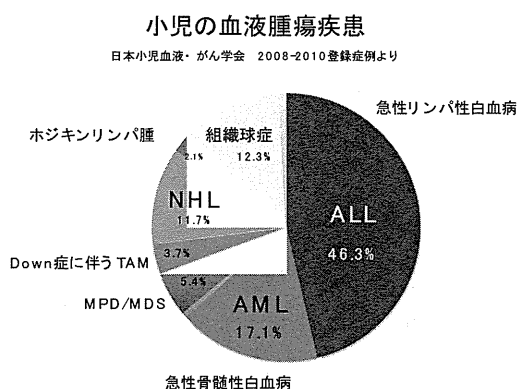
小児がん治療施設では、小児がん経験者自身が疾患・治療内容を把握し、晩期合併症リスクを認識して、能動的に自己の健康管理ができるように、患者の「治療サマリー」を作成して患者・家族にわたす動きが広がっている。現在、わが国で施設を越えて使用されているのは、患者管理による診療情報ツールである、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japan pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; JPLSG)

長期FU委員会作成の治療サマリーのフォーマットのみである。

今回、どの群を比較することが、性腺機能と妊孕性を評価することに対して有意義であるかについて研究するために、それぞれの研究グループで用いられてきた治療プロトコールに関して、JPLSG 長期FU委員会作成の治療サマリーを用いて、比較検討した。

### C. 研究結果および考察

小児白血病は、小児がんの中でも最も発症頻度の高い疾患群である。小児がんは年間 2000 から 2500 人の新規発症が見込まれており、小児白血病は、そのうちおよそ 1/3 を占めることが推測されている。小児白血病のうち、急性リンパ性白血病 (ALL) が、およそ半分を占める。急性骨髄性白血病 (AML) は、2 番目に多い血液悪性腫瘍であり、およそ 20% を占める。このことから、ALL は年間 400 から 500 人程度の発症が見込まれ、AML は 150 から 200 人程度の発症が見込まれる。



グループ名	レジメン	リスク	CY量
JACLS	ALL97	SR	0
		HR	4800
		ER	10200
	ALL02	SR	1500
		HR	7600
		ER	8200
TCCSG	L99	SR	2000
		HR	4000-5000
		HEX	3600-5600
	L95	SR	2000
		HR	4000
		KYCCSG	AL 96
HR	2400-8400		
AL 02	SR		0
	HR		2400

ALL に関しては、表に示したように、それぞれの治療プロトコールで、シクロフォスファミドなどのアルキル化剤の使用量は異なる。一般的には、標準リスク群でその使用量は少なく、高リスク群で多くなる傾向にある。しかし、AML に関しては、全くアルキル化剤を使用することはない。このことから、シクロフォスファミドなどのアルキル化剤の妊孕性に及ぼす影響を測定するには、急性白血病を対象にした場合、ALL における標準リスク群と高リスク群、および AML 群を比較することが、最も妥当であると考えられた。

小児白血病を対象にした場合、日本で 1 年間に発症する新規患者数は 500 から 700 人である。もし、小児がん拠点病院で研究を進める場合には、その捕捉率が 40% であることを考えると、女性の小児白血病患者は 100 から 140 人が対象となると推測される。さらに、長期生存率が 70% として、そのうち 50% に同意が得られたとしても、年間 35 から 50 名程度の新規診断長期生存白血病患者の登録が見込まれることになる。

しかしながら、難治性白血病の場合、造血細胞移植を行う頻度が高くなり、移植前処置の影響、全身放射線照射の影響、GVHDによるステロイド治療の有無などを無視することができない。さらに放射線照射を問題にした場合、照射を行った年齢により、妊孕性に対する影響が全く異なり、さらには、性腺遮蔽を行ったか否かの情報を得なければ、正確な比較はできないものとする。これらの情報を、過去にさかのぼって得なければならないことは困難を極める。

さらに、固形腫瘍の治療プロトコールは、施設によって独自のプロトコールを使用することが多く、統一がとれていないのが現状である。しかも、それぞれの疾患が稀少であり、同一のプロトコールで治療する集団は少ないと考えられる。

以上から、造血細胞移植、固形腫瘍を対象疾患とした場合には、収集項目の入手可能性が低くなることや、疾患毎のバイアスが大きくなる可能性があることから、その解析には十分注意が必要であると考えられる。

また、倫理的な課題として、小児がんと診断された患者は、幼少期には告知を受けていない場合がほとんどである。そのため、このようなコホート調査を行う場合には、少なくとも、本

人に対して小児がんであるという告知がなされ、十分に病態および合併症に関して理解が得られていることが必須条件となる。

将来的には、小児がんの治療歴登録を全症例で行うべきであり、その体制整備が必要である。現在のところ、まだそのインフラは十分に整っていないのが現状である。治療歴を含めた小児がんの診療情報をもって、長期フォローアップが初めて可能となると考えるため、小児がん登録制度の整備を含めて、早急に体制整備を行わなければならない。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 学会発表・論文発表

1) 清谷知賀子、松本公一 [長期予後と成人後の医学的問題] 小児がん 日本医師会雑誌 143 巻 10 号 2130-2134

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

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 がん治療施設担当、紹介元コホートの管理、ポータルサイト構築」

研究分担者 氏名：河本 博 所属：国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科  
職：医長

**研究要旨**

本研究は、近年予後が改善し増加している小児がん経験者(CCS)の妊娠や出産の問題に取り組む研究である。具体的には CCS の性腺機能や妊孕性に関する evidence を形成するためのコホート研究を行うこと、小児がん患者の妊孕性温存から CCS の妊娠・出産に至るまで必要な情報提供を行うポータルサイトを形成すること、これらの問題に対応可能な生殖医療機関とがん診療病院との間にネットワークを形成し患者との橋渡しを行うことで CCS 側のニーズに即した生殖医療サービスを提供することを目標としている。最終的には CCS の妊孕性に関する evidence に基づき、がんの診断時から不妊リスクを評価し、治療開始前から妊孕性温存に取り組み、挙児を希望する際には速やかに適切な生殖医療の介入ができるようなシステムの構築を目標とする。本分担研究では、①研究代表と共同してポータルサイトを構築すると同時に、国立がん研究センター内に、専任の相談員をおいた相談窓口を設置することで CCS を生殖医療機関に速やかに紹介できるシステムを確立する。また、②小児がん診療施設として CCS を対象としたコホート研究を行う上で実施計画書作成の補助やコホート管理を担当する。本年度は①ポータルサイトでの情報提供の最適化と相談窓口での相談内容想定を置くために、若年がん生存患者の生殖関連情報ニーズの収集と、相談窓口の設置を行った。②実施計画書作成の一部を担い、本施設内での開始準備や当院 CSS への情報提供を行った。

**A. 研究目的**

①CCS の妊孕性や妊娠・出産の問題に関するニーズを把握し、ニーズに即して必要な情報提供および相談・受診が可能ながん-生殖ネットワークを構築する。

②生殖医療サービスを提供する上で必要となる国内 CCS の妊孕性に関する evidence を収集する。

**B. 研究方法**

①本研究ではがん-生殖ネットワーク構

築・維持を達成するため、1) がんー生殖関連情報のウェブサイト構築して、既にある海外 evidence の情報提供や生殖医療機関情報の提供を行うポータルサイトをめざすと同時に、2) CCS から直接相談を受け、必要な生殖医療機関へ紹介するための相談窓口を設置し、相談内容の分析と速やかな紹介のためのアルゴリズムを作成する。

本研究分担初年度は、1) のコンテンツの最適化と 2) での相談内容想定を目的に、若年がん生存者を中心とする患者団体に対して、アンケート調査を実施する。アンケートは対象者の原疾患情報、妊孕性に関する知識の確認、治療前から治療後に妊孕性温存のために行った医療行為、現在の妊娠出産状況、妊娠・出産に関して必要と思われる情報についてなどを項目として挙げ調査する。

さらに、2) について、相談窓口を国立がん研究センター相談支援センター内に設置する。

② 初年度は女性 CCS を対象とした evidence 形成を目的に、生殖機能や状態を把握するコホート研究の準備と開始を目指す。本研究分担は腫瘍医として今後の治療改善や卵巣・生殖機能予測に必要な疾患・治療の患者背景情報を、現在の様々な疾患の標準治療を考慮して選択することで、他研究者と研究資料作成し、研究開始準備を完了する。

### C. 研究結果

①総登録数 300 名程度の若年がん生存者団体「Stand Up!」の会員に「若年 Cancer Survivor の方に対するアンケート調査」を配布し 2015 年 3 月末に回収予定である。

また、相談窓口に関しては、当センターの患者相談支援センター長（来年度から分担研究者予定）と協働して、国立がん研究センター患者相談支援センター内に相談員を 2 名選定した。この 2 名には、患者からの相談内容を十分に把握し、適切な生殖医療機関に紹介できるように、乳がん患者など成人を対象にすでがん罹患者の生殖医療を実施している聖マリアンナ大学付属病院での研修を実施した。また、相談時の対応アルゴリズム作成にむけて我々小児がん診療医と定期的にカンファレンスを設けることとし、1 回目を終了している。

②小児がんの既往のある 8 歳～45 歳の女性を広く対象とし、主たるアウトカムを思春期徴候、卵巣刺激ホルモン、抗ミュラー管ホルモン (AMH) として、分担研究施設および協力の得られる小児がん拠点病院施設で行う多施設共同の前向き調査を実施することとなった。予定症例数は全体で 150 例程度、2017 年 3 月末までを登録期間と決定した。当センターでは登録者数 30 例以上を見込める。

この試験資料作成に当たって、本研究分担として、固形腫瘍の診療が中心であることから、神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、肝芽腫、腎芽種の標準治療を考慮して、大量療法施行時の使用薬、放射線照射歴の有無やアルキル化剤の、使用頻度の高いトポイソメラーゼ阻害剤などを治療歴として調査項目に設定した。当センターでは、今春には倫理審査を終了し研究開始予定である。

### D. 考察

研究の目的を達成するためには多職種、

多施設にわたる幅広い検討が必要であることから、各準備に予定より時間を要しているが、情報提供のためのポータルサイトの設置や相談窓口の設置も行うことができた。コホート研究の実施計画書の作成が完了し、目標達成にむけて十分な準備が整っている。今後は、生殖医療ネットワークの実働に向けてさらに分担研究を進める必要がある。

## E. 結論

CCS の妊孕性や妊娠・出産の問題に関するニーズを把握し、ニーズに即して必要な情報提供を行うため、若年がん生存者団体を対象としたアンケート調査を行い、情報収集を行っている。CCS に関する妊娠や出産の問題や生殖医療に関する情報提供のためのポータルサイトを主任研究者らと協働し、インターネット上に構築した。また、CCS のニーズに合わせて速やかに生殖医療機関へ紹介するため CCS が直接アクセスできる患者相談窓口設置の準備を進めている。これらのニーズを満たす生殖医療サービスを提供する上で土台となる CCS の妊孕性に関する evidence を構築するための前向きコホート研究は実施計画書の作成も進み、研究開始準備をほぼ完了することができた。

## 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

なし

### 2. 学会発表

なし

## 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

特記事項なし

(研究協力者)

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科・医員 安井 直子

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：妊孕性に関するコホート研究立案のための方法論的検討」

研究分担者 大庭 真梨 横浜市立大学大学院医学群臨床統計学 助教

**研究要旨**

本研究班で実施する小児がん生存者の妊孕性調査のためのコホート研究を計画するにあたり研究デザインや実施方法を調査する目的で、諸外国の大規模コホート研究からの報告を調査検討した。米国 NCI の小児がん生存者コホートおよび欧米のコホートからの論文 17 報を分析した。多くの研究でアルキル化剤と照射の用量反応的な妊孕性低下リスクが示されていた。大規模研究でも治療歴は後ろ向きに調査されており、妊孕性はアンケートなどで前向きに調査されていた。ほとんどの研究でアウトカムを妊娠や児の健康状態としていた。対象集団の定義や用語の定義 (小児がん、生存、閉経など)、解析手法は研究ごとにわずかに差異があったが、おおむね本研究班の計画と同様であった。米国では質の高い大規模研究が 20 年前から実施されているが、明らかにされていない問題も多く、アジアの報告もないため本研究は有用な情報を提供できることが期待された。

**A. 研究目的**

本研究班で実施する小児がん生存者 (childhood cancer survivors, 以下 CCS) の妊孕性調査のためのコホート研究を計画するにあたり、対象者の設定方法、過去のデータを振り返る必要性、追跡方法、内容の新規性を調査する目的で、諸外国の大規模コホート研究からの報告を調査検討したので報告する。

**B. 研究方法**

まず米国最大の CCS study (以下 CCSS) <sup>1</sup> に注目した。米国には 30 万人を超える

CCS がいるといわれており、National Cancer Institute (NCI) の資金で大規模コホート研究が運営されている。1994 年に開始された第 1 期調査は 1970-86 年、2007 年に開始された第 2 期は 1987-99 年に治療を受けた米国およびカナダの元患者を対象としている。ここからの研究発表は数多く情報も詳細であるため調査対象とした。さらに、CCSS 以外の情報収集のため、PubMed の文献検索も行った。検索単語は "Childhood" "Cancer" "Survivor" "fertility" "cohort study" とした。

## C. 研究結果

CCSSのウェブサイト<sup>1</sup>には2009年から2012年に発表された5報<sup>2-6</sup>が紹介されていた(表中C1~C5)。PubMedの文献検索では12報<sup>7-18</sup>が抽出された(表中P1~P12)。17報中、妊孕性に対するがん罹患やがん治療のリスクを検討した研究が13件<sup>2-7,8,12-18</sup>、その他研究デザインに関する検討が4件<sup>8,10-12</sup>であった。概要を表1にまとめる。

### 研究の属性、デザイン

全てがコホート研究で、治療歴の情報は後ろ向きに収集されていた。もっとも古いものは1945年以降に診断されたCCSを対象としていた<sup>13,18</sup>。妊孕性に対する治療などのリスクを検討した研究13研究のうち半分以上(7/13報)がCCSSの報告であった。他のコホートとして、St Jude Lifetime Cohort Study(SJLIFE)<sup>7,11</sup>、オランダのコホート(DCOG LATER-VEVO study)<sup>8,12</sup>、フランスのコホート(Euro2K study)<sup>13</sup>、米国Children's Cancer Group (CCG)<sup>15,16</sup>の複数の白血病臨床試験の追跡調査などがあった。

それぞれの研究の対象者数はCCS Studyで2805~6224人のCCSとその同胞(兄弟姉妹)を対象としていた。SJLIFEでは214人、Euro2K 706人、CCGは200人前後のCCSと同胞が調査に回答した。

対象集団は女性に絞った研究が6報、男性に絞った研究が3報、CCSの子を対象とした研究が2報であった。

### 調査方法・内容

治療歴を後ろ向きコホート研究で収集し、妊孕性に関しては研究時に対象者に質問紙を送付して調査していた。

2000年代後半の報告では、詳細な治療歴

(各薬剤の累積量、放射線の総線量)が数千人規模で調査されていた。アンケート調査内容には妊娠関連イベント、性生活、不妊治療の有無、児の健康などがあった。

### アウトカム

CCSの妊娠有無、妊娠の転帰、死産/新生児死亡、早発閉経、CCSの精子濃度/無精子症/乏精子症、CCSのパートナーの妊娠、妊娠問題に関する受療行動、CCSの子について未熟児、先天的な異常、奇形等などがあった。近年の研究ほど対象集団とアウトカムを絞り、多様な治療への曝露を検討していた。

### 研究内の用語の定義

**Childhood cancer** : CCS Studyでは21歳以前に診断されたがん疾患、SJLIFEでは0-28歳の診断、Euro2Kでは18歳以前の診断、Byrneらは20歳以前の診断。

**Cancer survivor** : CCS Studyでは診断後5年生存した元患者、SJLIFEでは診断後10年以上の生存、CCGでは寛解して2年以上の生存、Byrneらは5年以上の生存で21歳以上。

**臨床的不妊** : 1年以上妊娠しないこと。

**閉経** : 12か月以上月経がないときの最終月経日。

**早発閉経** : Euro2K studyで40歳以前の閉経。

妊娠に関する調査対象期間は15~44歳が多かった。

### 解析手法

アウトカムの解析は、妊娠までの期間に対するコックス回帰、修正コックス回帰<sup>19</sup>、妊娠回数と観察期間に対するポアソン回帰、人年法の層別解析によって行われていた。



CCS Study では各解析における解析対象期間を「15歳または治療後5年経過後のうち高齢な日から、妊娠、死亡、回答終了、44歳までのうち最も若い日まで」と定義していた。その他には年齢を時間軸とした研究があったが、明確に述べていないものも存在した。

治療歴の影響を検討する際、ほとんどの研究で CCS の同胞が対照とされていた。CCS 同士での検討では、アルキル化剤 (alkylating agent: AA) では曝露量を量別に3群に分けて投与無を対照とした比較を行っていた。放射線総量も部位別、5Gy 単位 (幅部位による) にカテゴリ化して検討されていた。

妊孕性をアウトカムにした重回帰分析で調整に用いられた共変量は、婚姻状況、人種、教育歴、喫煙、BMI などであった。同胞を対照とした解析では家族内相関を考慮するためにロバスト分散を用いた区間推定が行われた。CCS Study では、妊娠までの時間が欠測した症例には Multiple imputation 法による補完が行われていた。

### 報告内容の概要

検討されている治療法は、放射線治療およびアルキル化剤による治療であった。とくに Green 2009(表中 C3)が具体的な薬剤名を挙げて有無による比較を行っており、放射線治療に関しては Barton2013(表中 P3)が部位や線量について詳細な記述を行っていた。

全ての研究で、アルキル化剤による治療および骨盤内照射は妊孕性が低下させる結果であり、用量反応性も明確であった。

CCS の子については、女性の骨盤内照射で流産リスクの増加や未熟児(出生体重 2500g 未満)の増加はあるものの、先天的な

異常は同胞と同程度であった。

男性については、CCS で同胞よりパートナーの妊娠が少なかった研究と、対照と差がなかった研究が存在した。前者では、アルキル化剤や放射線治療の増加、白血病の診断、ホジキンリンパ腫等がリスク因子であった。

### 妊孕性の検討以外の研究

妊孕性を直接検討していない研究では、以下の話題が検討された。

- 同胞と一般集団のいずれが対照としてのぞましいかを考察した。同胞の方が回答率が高く若く学歴は低かった。
- AMH が CCS の妊孕性を正しく反映するかを検討した。がん治療の晩期毒性である肥満は AMH と負の相関を示すため肥満やインスリンが AMH の代用になる可能性がある一方、AMH だけでは AFC を反映しない可能性がある。
- 男性 CCS のインヒビン B と FSH と無精子症の関連を ROC 分析により検討しカットオフ値を提案した。
- 妊孕性に関する自己報告式アンケートの妥当性を national registry との照合によって検討した。アンケート回答の正確さはおおむね良好で CCS の方が対照より正確であった。

### D. 考察

欧米、とくに米国では NCI により数千単位の巨大なコホート研究が維持されており、女性の妊孕性、男性の妊孕性、CCS の子の検討、調査指標の妥当性、と次々とエビデンスが発信されていた。ヨーロッパの各国でも 1980 年代以降の症例を追跡した研究報告がされつつあった。

2004年のCCGの研究以外、全ての研究でコホート研究のために改めて過去の治療歴が調査されており、さらに数十年単位で妊娠までの追跡調査が維持されており、甚大な人的金銭的成本を投じていることがうかがわれた。

研究デザインに関しては、とくに2000年代後半以降の研究で詳細な検討を行った発表が多く、研究の精度は十分高いと思われた。論文中に薬剤による治療の詳細や対象者のリクルート方法、用語の定義、追跡方法、解析方法、資金源が明確に定義されていたため、本研究班のコホート研究計画にも有用な情報となった。

AA治療や照射に関しては一定量の報告が揃っており、簡単にこれを凌駕する研究をこれから実施することは難しいが、今回の文献調査では新しい薬剤や分子標的薬の情報、アジア人のエビデンスが抽出されておらず、本研究がこれらの側面を補うものとなる可能性は十分に高い。本研究班でコホート研究を実施することの重要性が改めて認識された。

先行研究全体を通じて未解決のままになっている方法論的問題として、長期予後を後ろ向きに調査する際に生じる、対象者の選択バイアス（重症症例や完全に回復した症例が調査対象から漏れること）の問題がある。また、調査対象が長期間なため、本来であれば、医療環境や生活環境、妊娠に関する意識、社会的な選択肢の違いを考慮した解析が必要で、少なくとも診断された時代を層別因子とした解析は必須である。本研究班のコホート研究でも診断時期や治療期間が異なる多疾患の集団を対象とするため、可能な限りそれらを考慮した解析計画が求められる。ただ、日本初の全国規模の研究

で治療内容や妊孕性に関して予測が困難だったため、複雑な解析に対し検出力を確保した症例数設計は行わなかった。また、研究班内で妊娠までの調査が現実的ではないという制約も存在する。研究実施中に、実現可能性や情報の精度を見直しながらのよりよい計画にすることが必要であると思われた。

欧米の大規模コホート研究と比べ小規模ではあるが、よりCCSに有用なエビデンス発信ができるよう、今後も項目、調査方法、解析方法を練ることが重要であると思われた。

## 文献

1. The childhood cancer survivor study [homepage on the Internet]. National cancer institute [updated June 6, 2012; cited Feb 23, 2015]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/childhoodcancers/ccss>
2. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2012;30:239-45.
3. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;376(9741):624-30.
4. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2374-81.
5. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010;28:332-9.

6. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2677-85.
7. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1215-23.
8. van den Berg M, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, et al. Fertility studies in female childhood cancer survivors: selecting appropriate comparison groups. *Reprod Biomed Online.* 2014;29:352-61.
9. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2013;14:873-81.
10. van Dorp W, Blijdorp K, Laven JS, et al. Decreased ovarian function is associated with obesity in very long-term female survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:905-12.
11. Green DM, Zhu L, Zhang N, et al. Lack of specificity of plasma concentrations of inhibin B and follicle-stimulating hormone for identification of azoospermic survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol.* 2013;31:1324-8.
12. Overbeek A, van den Berg MH, Hukkelhoven CW, et al. Validity of self-reported data on pregnancies for childhood cancer survivors: a comparison with data from a nationwide population-based registry. *Hum Reprod.* 2013;28:819-27.
13. Thomas-Teinturier C, El Fayeck C, Oberlin O, et al. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature. *Hum Reprod.* 2013 ;28:488-95.
14. Green DM, Nolan VG, Kawashima T, et al. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/ pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril.* 2011;95:1922-7, 1927.e1.
15. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:589-97.
16. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:364-72.
17. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19:459-66.
18. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med.* 1987;317:1315-21.
19. Yasui Y, Liu Y, Neglia JP, et al. A Methodological Issue in the Analysis of Second-Primary Cancer Incidence in Long-Term Survivors of Childhood Cancers. *Am J Epidemiol* 2003;158:1108–1113.

## E. 結論

欧米のコホート研究の報告をレビュー

した。昨今の研究は規模、質ともに高くアルキル化剤や放射線治療の妊孕性への影響に関して様々な検討がされていた。これらからデザイン上有用な情報が収集され、今後本研究からの情報発信の一助となると思われた。

## 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

なし

### 2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

## 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