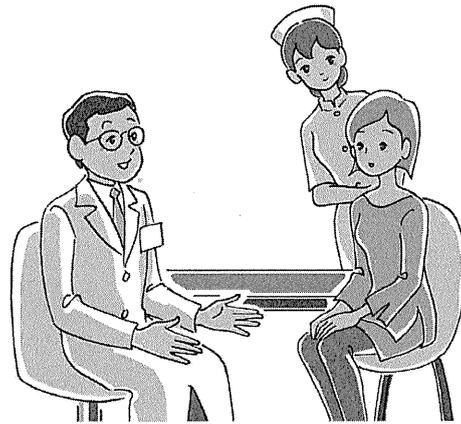


1 “最初に知っていただきたいこと”

1-1. 乳がんの治療について

乳がんの治療には、手術、放射線治療、薬物療法（抗がん剤治療）があります。抗がん剤治療はがんの転移が認められている患者さんの他に、認められない患者さんに対しても乳がんの再発を予防するために行われます。抗がん剤治療が必要かどうか、その種類やタイミングについては、がんの広がり・性質を検討し、患者さんの考えを伺いながら決めていきます。

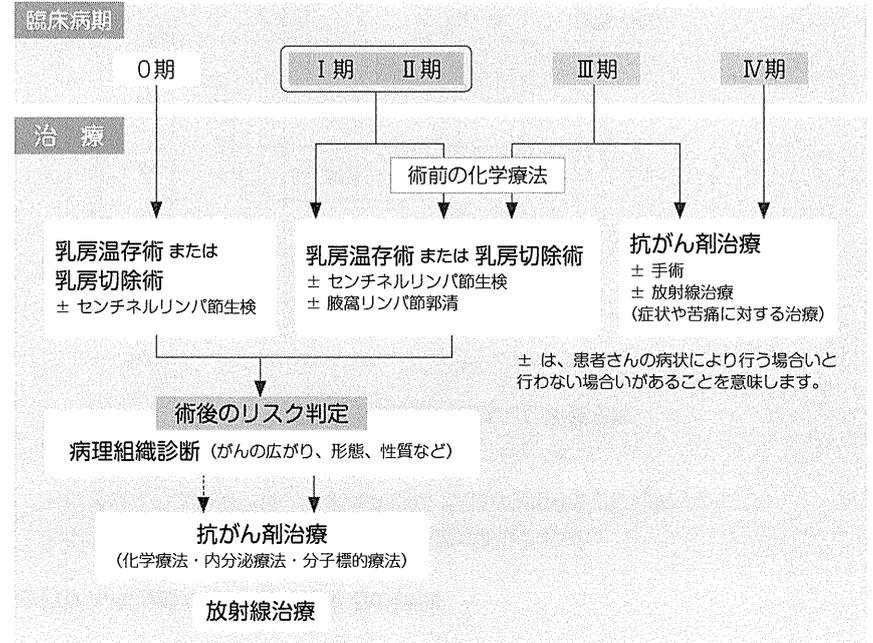


最適な抗がん剤治療は新しい知見が加わるたびに直され、時代とともに変わるものですが、現状では乳がん患者さんの約8割程度の方に、何らかの抗がん剤治療が行われています。治療の流れは大きく分けて、最初に手術を行う方法と抗がん剤治療から始める方法の2つがあります。

抗がん剤治療には大きく分けると3種類（化学療法、分子標的療法、内分泌療法）あり、がんの種類や性状によってそれらを組み合わせて治療計画を立てます。

抗がん剤治療を勧めるかどうかは、乳がんの再発のリスクの大きさと薬の治療のメリット（再発予防効果）・デメリット（副作用など）で決定します。再発のリスクは、年齢、乳がんの広がり（ステージ）、形態、性質（ホルモン受容体・HER2・Ki67）など、さまざまな角度から検討します。

●乳がんの臨床病期と治療

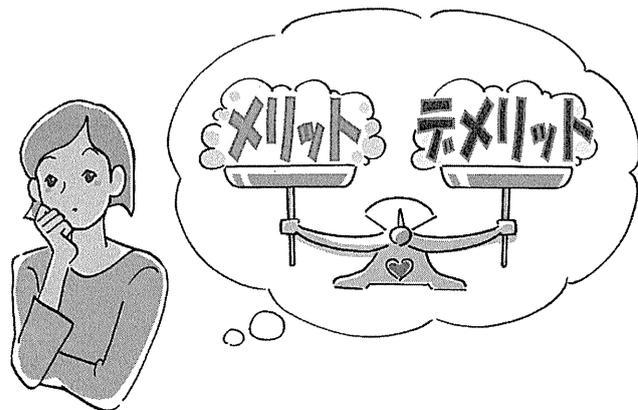


日本乳癌学会編：患者さんのための乳がん診療ガイドライン2014年版（金原出版）より作成

標準的な抗がん剤治療による治療期間は、化学療法は3～6カ月、内分泌療法（ホルモン剤による治療）は5年～10年、分子標的療法（トラスツズマブなど）は1年です。術後に抗がん剤治療を開始するタイミングは、一般的に手術から3カ月以内が目安と考えられています。

再発のリスクを減らすための抗がん剤治療には、さまざまな副作用がありますが、化学療法は直接卵巣にダメージを与え、卵巣の機能を下げることが知られています。また、加齢に伴い卵巣の機能は自然に低下していきませんが、内分泌療法では治療期間が長い為、終了時には治療前よりも卵巣の機能が下がっています。治療終了後、月経が再開する場合と再開しない場合がありますが、たとえ月経が再開しても、卵巣の機能は治療前よりは低下しており、閉経が早まったり、不妊になる可能性があります。

そのため将来出産を希望される場合は、治療開始前の個々の卵巢機能がどのような状態なのか、また予定された抗がん剤治療終了後に妊娠する可能性は残されるのか考慮しておく必要があります。



乳がんの抗がん剤治療は、治療によるメリット、すなわち抗がん剤治療を行った場合にどれくらい再発するリスクが下がるのかということと、さまざまなデメリットを天秤にかけて治療方針を決めていきます。

1-2. 抗がん剤治療に伴う卵巢機能低下について

治療前の卵巢機能には大きな個人差があります。また抗がん剤治療が卵巢機能に与える影響は、年齢や抗がん剤治療の内容にもより、個人差があります。

※ 抗がん剤治療中は、流産や胎児への影響が考えられるため、避妊が必要です。

1) 化学療法の場合

多くの方は治療開始から2～3カ月のうちに卵巢機能が抑制され、月経がみられなくなります。一般に、年齢が高いほど、また化学療法に引き続いて内分泌療

法を行う場合に、化学療法によって月経が停止する確率が高くなることが知られています。治療後、月経が再開し自然妊娠する人がいる一方、卵巢機能が回復せずそのまま閉経を迎えてしまう方や、月経が再開しても自然妊娠が困難となる人も少なくありません。

アンストラサイクリン系薬剤に引き続いてタキサン系薬剤による治療を行う場合、行わない場合に比べて完全に閉経してしまうリスクが高まるという報告もあります。

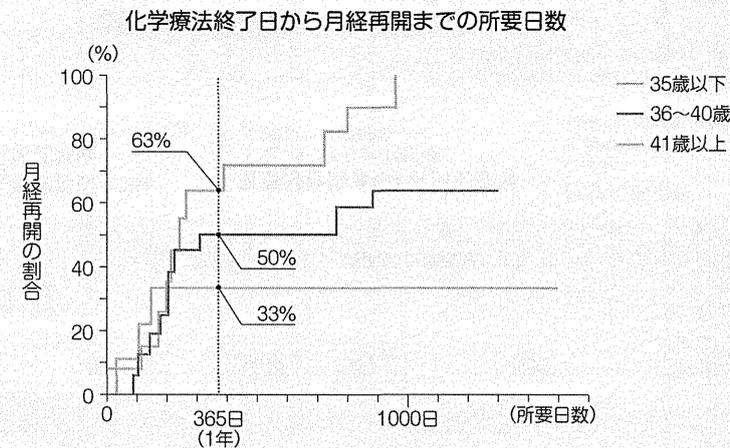
● 化学療法終了後に完全に閉経してしまうリスク

		40歳以下	40歳以上
化学療法単独	AC療法	< 20%	20～80%
	CMF, CEF, CAF療法	20～80%	> 80%
	タキサン療法	●	●

ASCO recommendations of fertility preservation in cancer patient (2013)より

● 抗がん剤治療から月経再開までの時間

- 化学療法の治療中に9割以上の方の月経が停止します。
- 化学療法の治療終了後、年齢が高いほど月経の再開までに時間がかかり、月経が再開しにくくなります。



ASCOBreast Cancer Symposium 2011, Abstract 217より

2) 内分泌療法の場合

卵の数や質は年齢とともに低下し、高齢になるほど出産に伴う母体のリスクが高くなります。内分泌療法そのものは卵巣にダメージを与えませんが、治療期間が5年間～10年間と長期にわたることから、治療終了後に自然妊娠や安全な出産が困難となる場合があります。化学療法のア後に引き続き内分泌療法を行う場合は、内分泌療法を行わない場合に比べて月経の再開が遅れたり、そのまま閉経したりする可能性が高いことが報告されています。

3) 分子標的療法の場合

HER2が陽性の乳がんの場合、トラスツズマブという分子標的療法を1年間投与することが推奨されています。トラスツズマブは、数少ない報告ですが、それ自体はあまり卵巣機能に影響しないとされています。しかし、トラスツズマブは化学療法と組み合わせて投与しますので、化学療法による卵巣機能の低下を考慮する必要があります。

※ 治療前に治療終了後の卵巣の機能を知りたいと思われる方もいらっしゃると思いますが、実際は治療後の卵巣機能を正確に予測することは困難です。



月経が再開するかどうかは予測困難であり、月経が再開したからといって妊娠が可能であるということではありません。また各々の卵巣機能には個体差が大きいことから、将来の出産を希望される場合は、治療開始の前にその希望を担当医に伝える必要があります。

1-3. 妊娠が乳がんに与える影響について

具体的に乳がんの治療後の妊娠を考えたとき、妊娠自体が乳がんの再発率を高めないか心配される方もいらっしゃると思います。

かつてはこのような不安から妊娠を避けるように指導されてきましたが、過去のデータを分析し、治療後に自然妊娠した方と自然妊娠しなかった方を比較したところ再発率には差がないという報告がいくつかなされています。このことは、がんを患ったからといって将来の出産を完全にあきらめる必要はないことを示しています。

しかし今までのデータをもって、いまだ妊娠・出産が絶対に安全とはいえません。女性ホルモンの刺激で増殖すると考えられているホルモン受容体陽性の乳がんの場合、妊娠や生殖医療による女性ホルモンの影響が懸念されています。特に生殖医療において採卵時に行う過排卵刺激法（ホルモン剤を投与し多くの卵を採取する方法）の乳がんに対する安全性などについて、十分な評価がなされていないのが現状です。



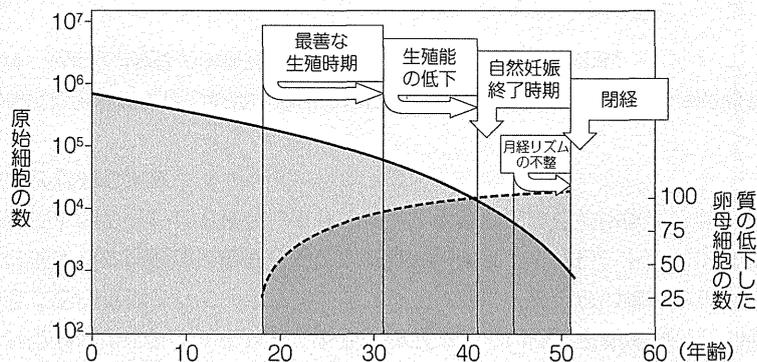
1-4. 生殖医療の側面から

1) 加齢に伴う卵の減少と質の低下

現代社会では環境やライフスタイルの変化、晩婚化により、出産を希望する年齢が高齢化していると言われています。

しかし卵巣内の卵のすべては、胎児期に卵母細胞（卵のもと）が分裂を繰り返して出来上がり、それ以降増加することはありません。排卵が始まる思春期の初経から生殖年齢・閉経に向けて原始卵胞は徐々に少なくなり、また加齢に伴い物理的・化学的刺激を受けて質も衰えてきますから、実際に出産を希望された時点ですでに妊娠しにくい状況にある可能性もあります。

●加齢に伴う卵の減少と質の低下



Maturitas 63 (2009) 280 より

これらのことから30代中盤から生殖能は低下し、閉経の約10年前から自然妊娠が困難になることが分かっており、42～43歳が自然妊娠の限界と考えられています。また年齢が上がるにつれ妊娠後の流産率が高くなることから、出産できる確率はさらに低下することが知られています。

生殖医療の技術の進歩により、不妊を克服できる可能性は増しているとはいえ、実際に出産に至るには、卵巣の予備能（卵巣に残っている卵の数の目安）や

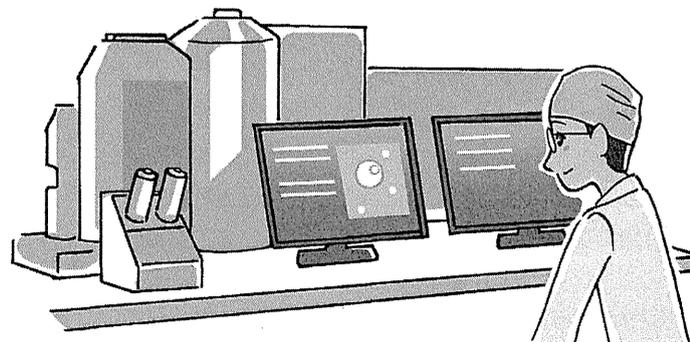
卵の質、また流産せず妊娠を維持し出産する能力など、総合的な機能が必要と考えられています。特に抗がん剤治療を行う場合は1-2. で述べたように、年齢による卵の質の低下に加えて、抗がん剤による卵巣へのダメージの影響も考慮する必要があります。

2) 生殖医療の方法

日本産科婦人科学会の指針では、本人以外の卵を体外授精し自分の子宮に戻すことは認められていません。パートナーがいる場合には、治療の開始前に体外に卵を摘出し、体外受精を行い、その受精卵を凍結保存しておくことができます。

一方、パートナーがいない場合、最近では技術の進歩により、受精していない卵や卵巣組織を部分的に採取したものを凍結保存することも可能になってきました。こうした新しい生殖医療の技術はまだ確立したものではないため、すべての生殖医療機関で提供されているわけではありません。

また、採卵にはある程度時間がかかることから、乳がんの治療の開始が遅れる可能性があります。どこまでがん治療を遅らせることが許容できるかは議論がありますが、一般に抗がん剤治療開始までの期間は、手術を先行する場合は手術から3カ月程度、化学療法先行の場合は診断から1カ月程度が一般的には許容範囲と考えられます。



婚姻関係にあるパートナーがいない場合、同様の方法で採卵し未受精卵として凍結保存する、もしくは卵巢組織自体を一部凍結保存しておく方法がありますが、誰でも可能というわけではありません。国内では対象をがん患者に限定し、特例として限られた施設で行われています。



保存した受精卵は、パートナーと離別・死別した場合には使用できません。

●生殖医療の基本的な治療の流れ

①受精卵凍結の場合

卵巢刺激→採卵*→体外受精→受精卵の凍結保存

▶▶▶融解→胚移植**

②未受精卵（卵子）凍結の場合

卵巢刺激→採卵→未受精卵の凍結保存

▶▶▶融解→体外授精→胚移植

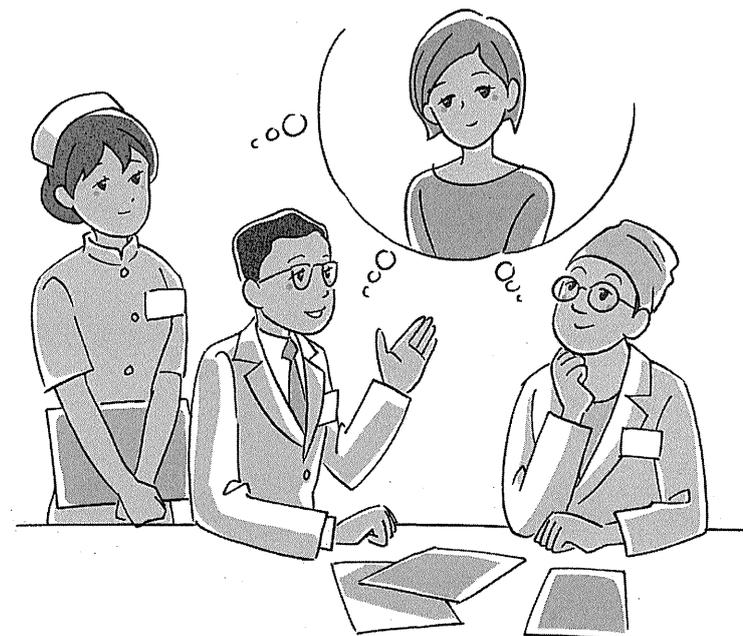
③卵巢組織凍結の場合

卵巢組織採取→卵巢組織凍結保存

▶▶▶卵巢組織融解→卵巢組織移植→自然排卵または卵巢刺激による採卵

→自然妊娠または体外受精

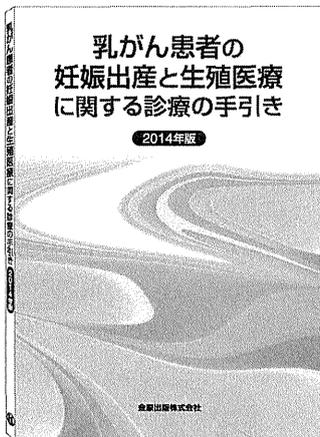
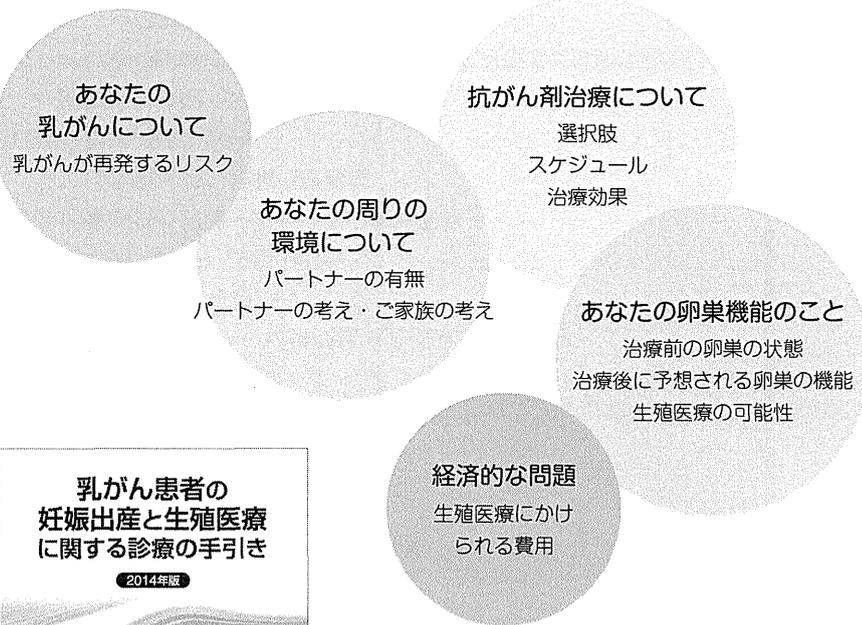
*採卵の方法：排卵をうながす方法には、GnRHアゴニスト法（Short法、Long法）、GnRHアンタゴニスト法、mild stimulation法（クロミフェン・レトロゾール）法などがあります。それぞれにメリット・デメリットがありますが、乳がんの治療と安全に両立できるかどうか、排卵の方法や採卵にかけられる時間について事前に相談する必要があります。



将来の妊娠出産の可能性を残すためには、乳がんの治療と同時に考慮しなくてはならないことが数多くあります。しかし乳がんの治療と生殖医療の専門家がお互いの治療を熟知し連携していくことで、患者さんの将来の妊娠出産の可能性を残すことができるのではないかと考えています。

2 “あなたの場合を考えるために”

あなたの将来の妊娠・出産のためには、乳がん治療医と生殖専門医との十分なコミュニケーションのもと、下記のポイントについて情報を集め、十分に検討する必要があります。乳がん治療医と生殖専門医から得た情報をもとに、自分のがんの予後や妊娠・出産の可能性を理解したうえで、現実的で、かつあなた自身が納得できる選択をすることが最も大切なことです。



※われわれが作成した書籍『乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き』は、患者さんが納得のいく選択に結びつけるよう支援する目的で医療者向けに作られましたが、患者さん自身が情報を得るためにも広く利用されています。ぜひご活用ください。

3 “生殖医療専門家を選ぶときのポイント”

生殖医療を行う場合、抗がん剤治療前に乳がん治療担当医と生殖医療専門医が互いの治療に関して連絡を取り合えることが重要です*。

がん治療スケジュールにより採卵にかけられる時間が限られていることを考慮すると、生殖医療に関しては次のような点について検討しておくことが有用とされています。

通常の生殖医療

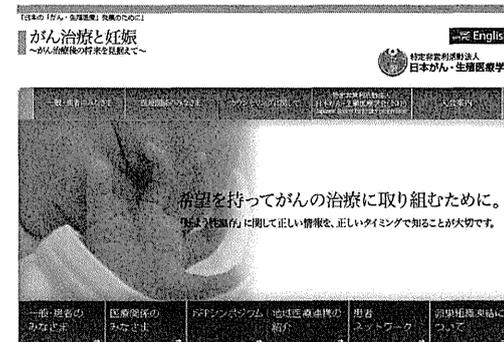
- 治療実績
- 診療内容
- 費用

がん患者に対する生殖医療

- がん患者の受け入れの有無
- 治療実績
- 採卵にかかる時間
- 凍結受精卵を用いた体外受精を行っているか
- 未受精卵、卵巣組織保存が可能か
- 卵子の長期凍結保存が可能かどうか

あなたの乳がん治療医との連携のしやすさ

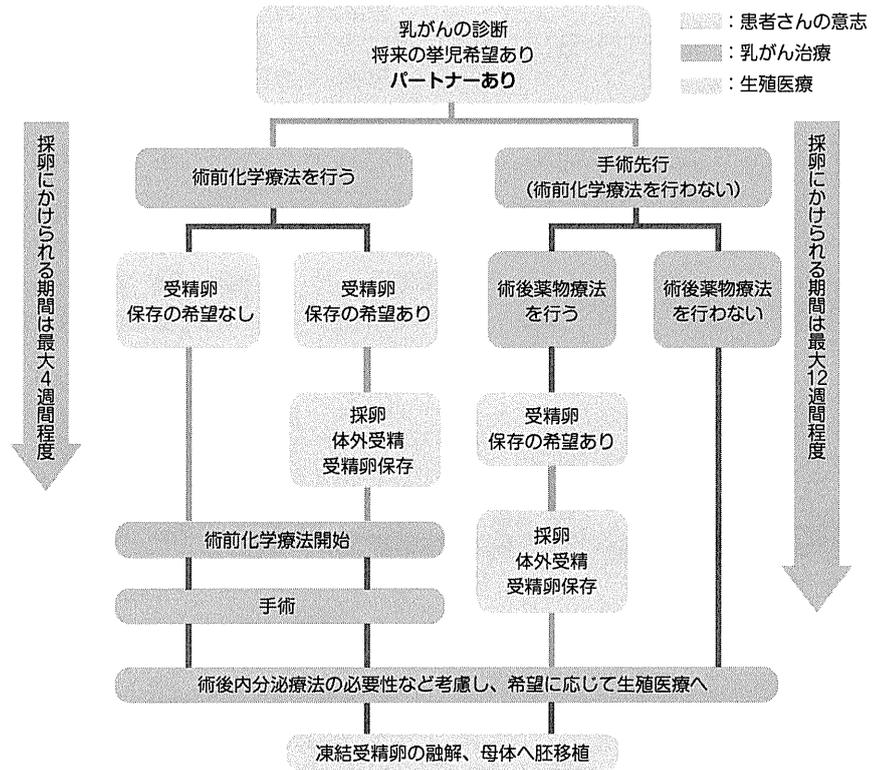
NPO法人日本がん・生殖医療学会 <http://www.j-sfp.org/>



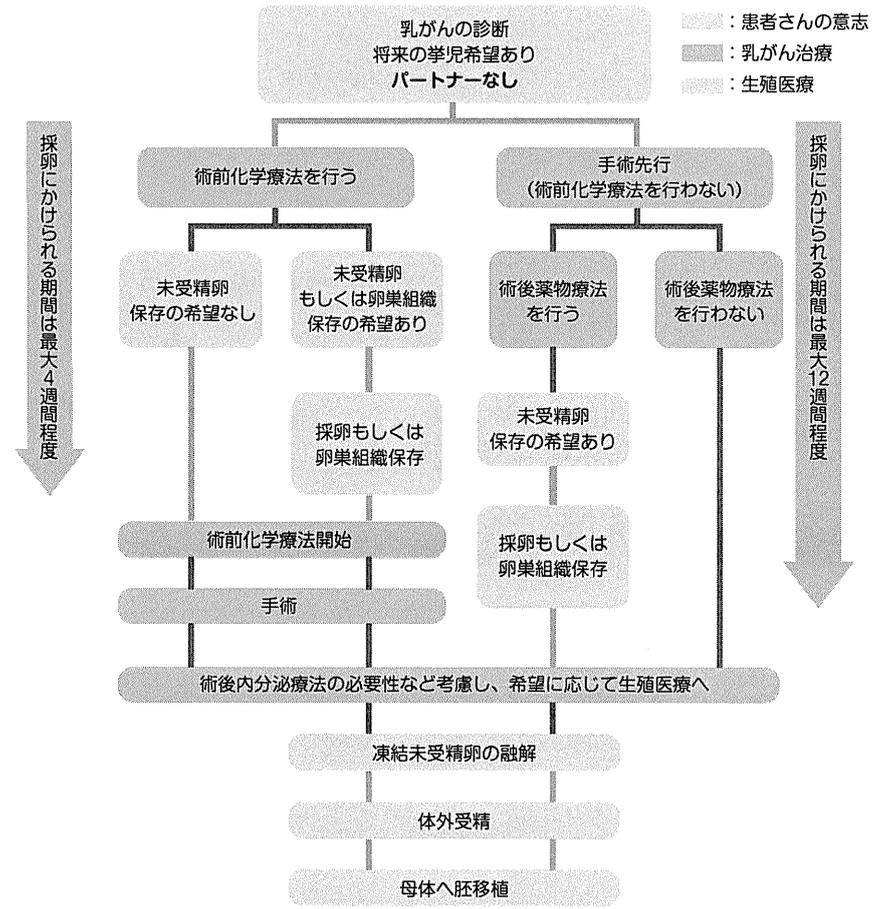
*国内ではNPO法人 日本がん・生殖医療学会が発足し、がん治療医と生殖専門医の連携を推進しています。連携施設については学会ホームページをご覧ください。

4 “乳がんの治療と生殖医療の流れ”

4-1. 受精卵凍結保存の場合



4-2. 未受精卵・卵巣組織凍結保存の場合



5 “あなたの乳がん治療担当医と 生殖医療担当医の連絡ノート”



乳腺科担当

乳腺科……→生殖医療クリニック

_____ 病院 _____ 科 担当医 _____



生殖医療担当

生殖医療クリニック……→乳腺科

_____ 病院 担当医 _____

患者さんの基本情報

年齢： _____ 歳
 パートナーの有無：有（既婚／未婚）・無
 妊娠： 有（妊娠回数： _____ 回、出産回数： _____ 回、不妊治療：有・無）
 無
 初潮： _____ 歳
 月経： 最終月経 _____ 月 _____ 日
 周期 _____ 日～ _____ 日 順／不順
 ピル服用： 有（期間 _____ 歳～ _____ 歳）・無
 子宮内膜症： 有・無
 子宮筋腫： 有・無
 月経困難症： 有・無
 卵巣/子宮手術歴：有（ _____ 歳、 _____ ）・無

卵採取は行わない

卵採取を行う
 排卵誘発の方法
 1. GnRHアゴニスト法（Long法・Short法）
 2. GnRHアンタゴニスト法
 3. 簡易刺激法（クロミフェン法）
 4. レトロゾール法（アロマターゼインヒビター法）
 5. その他 _____

採卵スケジュール予定
 第1周期 _____ 月 _____ 日予定
 第2週期 _____ 月 _____ 日予定

次回生殖医療専門機関 受診予定日
 _____ 月 _____ 日予定

乳がんについて

部位：左、右、両側 臨床病期：0・I・II・III・IV
 組織型： _____ 免疫染色：ER+/-、PgR+/-、HER2+/-
 再発リスク：低リスク 中間リスク 高リスク

今後の治療予定

手術： 施行予定（ _____ 年 _____ 月 _____ 日ごろ）
 施行予定なし／未定
 放射線治療： 施行予定（ _____ 年 _____ 月 _____ 日～ _____ 年 _____ 月 _____ 日）
 施行予定なし／未定
 化学療法： 施行予定（ _____ 年 _____ 月 _____ 日～ _____ カ月）
アンスラサイクリン系 タキサン系
 施行予定なし／未定
 内分泌療法： 施行予定（ _____ 年 _____ 月 _____ 日～ _____ カ月）
タモキシフェン LHRH(GnRH)-アゴニスト
 施行予定なし／未定

その他、お知りになりたい情報があればご記載ください

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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

「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

がん患者の妊孕性温存に関して、がん専門病院では生殖医療との連携基盤がないことが問題点として挙げられる。がん専門病院内に生殖医療医が不在のため、妊孕性温存を断念するケースに歯止めが立たない。この現況を打破するため、がん専門病院である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て昨年度より研究を開始した。

がん拠点病院と生殖医療施設双方の問題点とその解決策として、患者説明用の資料の共有、妊孕性温存に関する連携手帳、医療連携を介した運用基盤の確立が挙げられた。今年度は当院から生殖医療連携施設に紹介した患者193人を後方視的に検討した。その結果、男性は全員精子凍結を行ったが、女性の5割は温存治療が行われなかった。この男女差の原因については次年度に追求する。また男女別の妊孕性温存説明用のパンフレットを配布し、その効果を検証する。さらに症例検討会を行い、生殖医療との連携の模範となる基盤を築く。

A. 研究目的

がん専門病院における、がん患者の妊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こと。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、そのモデル作り目的として昨年度より研究を開始した。

昨年度は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しての患者説明
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、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)を作成し、それを受けて、今年度は実際の運用成績から問題点を探った。

B. 研究方法

2007年1月-2015年11月に生殖医療連携施設(聖路加国際病院)に紹介した患者193人を後方視的に検討。

C. 研究結果

年齢分布:30歳未満(男/女)86(68/18)人、30-40歳未満87(38/48)人、40歳以上21(9/12)人。

癌腫:血液がん/乳癌/肉腫/胚細胞腫瘍/その他が各60/39/44/29/22人。

診断から連携施設受診までの期間の中央値:6(0-2492)日で、185人(96%)が妊孕性に影響する治療の開始前に連携施設を受診。

受診後、妊孕性温存を実施した患者は153(113/40)人で、男性115人は全員が精子凍結を試みた。一方、女性76人中、卵子凍結/胚凍結/卵巣凍結/LH-RH analogue投与を各15/18/2/6人が実施。妊孕性温

存を実施しなかった患者は37人(49%)、妊孕性温存群と非実施群の間に、年齢・がん腫の有意差はなかった。

D. 考察

生殖連携施設への紹介は比較的短時間で行われており、連携がスムーズであることが窺われる。女性での妊孕性温存実施割合が少ない理由については、卵子温存の煩雑さや主治療までの猶予期間などが問題になっている可能性があり、今後の検討課題である。

妊孕性温存の成否、がんの経過等に関する連携施設との情報共有の状況について更なる検討を要する。

E. 結論

腫瘍専門医療機関から生殖医療機への紹介を早く行っても、妊孕性温存が全例に適応とならない結果が女性に限って示された。この原因については、更なる解析を行い、対策案を提案する必要がある。

来年度は男性、女性用のパンフレットを配布し、その効果を検証する(図3)。また勉強会・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。

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

なし

日本臨床腫瘍学会2016に抄録提出済み

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

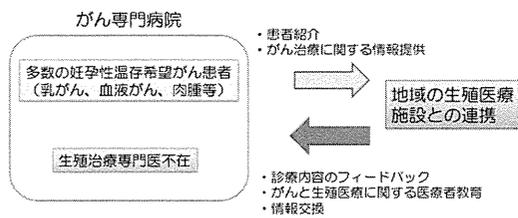


図 2

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

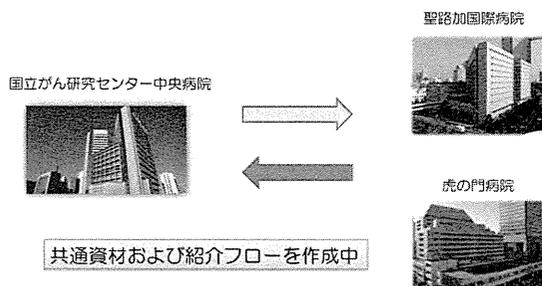


図 3 妊孕性温存に関する患者説明用パンフレット (女性用)



厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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

「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いて極めて深刻な生活の質の低下をもたらす得る晩期合併症である妊孕性低下の我が国における実態把握と患者の理解の促進を目的とした本研究班のプロジェクトのうち、今年度は『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』の立案に小児がん治療施設の一つとして参画し、当院倫理委員会審査・承認のうえ、研究を開始した。また、自施設での取り組みとしては、生殖機能・妊孕性温存治療について、当院には生殖医療専門医が不在のため、精子や卵子の凍結保存における地域連携を推進した。さらに、院内関係診療科との連携も進め、女性患者において腹部放射線治療による卵巣機能障害を防ぐ目的で、卵巣移動術を小児外科で行った。

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、生殖機能や妊孕性の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）低下をもたらす重要な問題である。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生殖機能や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、治療開始前の生殖機能・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・経験者における認識も進んでいない。このような現状を解決するためには、小児がん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生殖機能や妊孕性の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、『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』についての立案に昨年度から引き続いて参加し、研究計画決定後は当院での倫理委員会での審査・承認などの研究開始手続きを行った。

また、これから治療される患者の治療体制においては、当院には生殖医療専門医が不在のため、AYA 世代の男性患者の生殖機能温存、女性患者の妊孕性温存の治療を拡充するために、地域連携の推進を進め、実行可能性を検証した。

さらに、院内の診療科連携についても取り組みを進め、骨盤部への放射線治療が予定されていた女子中学生患者において、性腺機能・妊孕性の温存を目的として、卵巣移動術を行った。

C. 研究結果

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』

本研究については昨年度からの作成・立案作業に引き続いて、国立成育医療研究センター小児がん登録室との協議の後、調査票が修正された。研究代表者施設での倫理委員会承認後、当院でも倫理委員会審査を行い、2度の修正を経て、11月30日に承認されて、研究を開始した。

②生殖機能・妊孕性温存治療における地域連携の推進

生殖機能・妊孕性温存治療である精子・卵子の凍結保存を拡充させるために、地域連携を推進した。今年度は AYA 世代

で骨髄破壊的造血幹細胞移植を予定している患者では全例で保存を試みることを原則とし、その他の治療や低年齢の患者でも積極的に情報提供をし、保存を試みることにした。また、保存治療施設は、初診時より当院で治療している患者では、吹田市内の不妊クリニックとし、造血細胞移植目的に紹介されてきた患者では前医の紹介施設とした。何れも通常の地域連携システムを利用して患者紹介を行った。結果は図1の通りである。2015年1年間に保存の提案を行ったり希望があったりした患者数は9例(男5例、女4例)で、そのうち生殖医療機関を受診したものは8例(男4例、女4例)、保存治療を行ったものは7例(男4例、女3例)、最終的に保存できた患者数は5例(男3例、女2例)であった。保存に至らなかった理由は、生殖医療機関への受診拒否が1例(男)、受診後治療拒否が1例(女)、保存治療を行ったが保存できなかったものが2例(男1例、女1例)で、何れも化学療法開始後の症例であった。理由は男性が乏精子、女性は排卵誘発を行ったものの卵胞発育得られなかったためであった。保存できた5例は全てAYA世代で、うち骨髄破壊的造血細胞移植予定者が4例、骨髄非破壊的造血細胞移植予定者が1例であり、前者はAYA世代の骨髄破壊的造血細胞移植予定者全例であった(表1)。

③性腺機能・妊孕性温存を目指した院内診療科連携

骨盤悪性腫瘍に対し骨盤部への高線量放射線治療が予定されていた女子中学生患者において、当院小児外科・放射線腫瘍科と連携し、性腺機能・妊孕性の温存を目的として、骨盤腫瘍摘出時に卵巣の放

射線照射野外への腹腔鏡下移動術・チタンクリップによるマーキングを併施した。

(倫理面への配慮)

精子・卵子の凍結保存については、生殖能・妊孕性喪失の告知あるいは保存治療そのものによる心理的負担に配慮し、インフォームドコンセントを行った。

D. 考察

悪性腫瘍患者の生殖機能・妊孕性温存治療として、精子や卵子の凍結保存は重要な手段であるが、がん治療施設においては生殖医療専門医が不在のことも多く、他の施設との地域連携は必須である。今回、当院ではAYA世代の骨髄破壊的造血細胞移植患者における精子・卵子凍結保存について、近隣の民間不妊クリニックと通常地域連携を行い、円滑な連携が出来て大きな問題は生じなかったことから、この連携は実行可能であると思われる。今回当院と地域連携を行った民間クリニックは、本年3月まで日本A-PART (Association of Private Assisted Reproductive Technology Clinics and Laboratories) の「悪性腫瘍未婚女性患者における卵子採取、ならびに凍結保存の臨床研究」の参加施設であるなど悪性腫瘍患者における妊孕性温存には理解があり、積極的なクリニックであった。今後は日本の各地域において、このようなクリニックを増やし、がん治療病院とネットワークを作ることが一つのモデルとなると考えられた。

実際の保存過程については、やはり卵子保存には時間がかかって保存に困難が伴い、今回の症例でも排卵誘発を行ったものの卵胞発育が得られず採卵に至らな

かった例があった。一方、精子保存については採取・凍結は比較的容易で、その他の治療の患者にも拡充することも容易と思われた。しかしながら、既に化学療法が開始されていた症例では、精子が得られず、化学療法開始前の採精が必要であった。化学療法開始後は抗腫瘍剤による精子遺伝子への傷害も考えられるので、その点からも化学療法開始前の採精が望ましい。中学生以下の低年齢の患者への拡充については心理的負担がAYA世代よりも大きいと考えられるので、どのような症例で保存を行うべきか、明確なガイドラインの必要性が感じられた。そして、そのような患者や保存治療を試みたが保存できなかった患者など生殖機能・妊孕性を失ってしまった患者に対する心理的サポートについても対策が取られるべきと考えられた。

生殖機能・妊孕性温存を目指した院内関連診療科医師の連携体制の構築は、本研究班参加以降の重要課題の一つであるが、骨盤放射線治療予定患者における卵巣移動術は、そのような院内連携の取り組み実現例である。今後も必要時には同様の連携を行うことが可能だと思われた。

E. 結論

AYA世代患者の骨髄破壊的造血細胞移植予定患者における生殖能・妊孕性温存のための精子・卵子凍結保存については、当院においては近隣の民間不妊クリニックとの通常地域連携で可能であると思われた。この民間クリニックは悪性腫瘍患者での妊孕性治療に対する理解が高く積極的な医療施設であったが、今後日本の各地域でそのような施設を増やし、がん治療施設とネットワークをつくることは

一つのモデルになると考えられた。骨髄破壊的移植以外の治療予定患者や中学生以下の低年齢患者を対象とした場合には、ガイドラインが必要と思われた。院内関連診療科の連携としては、小児外科・放射線腫瘍科との連携で卵巣移動術を行えた。

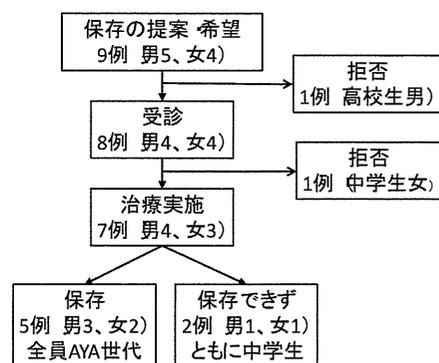


図1 :当科における精子・卵子保存 過去1年間)

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

三藤賢志、米田光宏、中岡達雄、高間勇一、東尾篤史、中村哲郎、原 純一、藤崎弘之、青野勝成. 思春期に発症した骨盤ユーイング肉腫症例に対する卵巣移動術の試み. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会、甲府、2015年11月27日.

表1 精子・卵子保存できた例

患者	疾患	時期	保存施設	移植
18才男	ALL	移植前	当院紹介	骨髄破壊的
23才男	ALL	治療前	前医紹介	骨髄破壊的
17才男	CML	移植前	前医紹介	骨髄非破壊的
17才女	MDS	移植前	当院紹介	骨髄破壊的
20才女	ALL	移植前	当院紹介	骨髄破壊的

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）
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

「小児がん治療後の女性患者を対象とした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 センター長

〔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、研究班の一つの目標である。今回、国立成育医療研究センターで長期フォローアップ中の 10 歳以上の小児がん女性長期生存者（144 名）を対象として、合併症の発現、パートナーの有無、挙児の有無について検討した。血液疾患では、18 歳以上で頭蓋照射を行った症例が 25%程度あり、固形腫瘍の患者では、18 歳以上の 83%の患者で超大量化学療法を行っていた。脳腫瘍に関しては、放射線照射を受けた患者が全体 19 例中 12 例（63%）と多かった。アルキル化剤に関しては、血液疾患で使用量は比較的少なく、固形腫瘍、脳腫瘍で 10g/m² 以上使用した症例が多かった。小児がん女性長期生存者の晩期合併症の実態に関して、血液腫瘍疾患のおよそ半数が合併症なしであるのに対して、18 歳以上の固形腫瘍、10 歳以上の脳腫瘍長期生存者のほとんどが、何らかの合併症を有していた。性腺障害を有する割合は、固形腫瘍、脳腫瘍の方が、血液腫瘍よりも高かった。25 歳以上の 10 例中 5 例が結婚しており、1 例に挙児を認めた。疾患毎、あるいは、それぞれの病態に応じた長期フォローアップを行う必要がある事が明らかになった。

A. 研究目的

小児がん長期生存者に、妊孕性の問題を話す時には、小児がん治療を受けた時期を考慮しなければならない。幼少期に治療を受けた場合は、疾患の理解が十分でない可能性と、治療内容の把握が不正確となりがちであることが問題となる。最近、あるいは現在進行形の疾患の場合には、疾患情報や妊孕性に関する情報が提供される機会が増えてはいるものの、依然として十分とは言えない。

現在、コホート研究として、小児がん女性長期生存者の妊孕性についての調査が行われているが、疾患や治療内容によって、妊孕性

は大きく異なり、そのニーズも異なる。また、そもそも婚姻関係を結ぶようなパートナーが存在するかどうかについても明らかではなく、今後の研究が待たれる。

今回、国立成育医療研究センターの女性小児がん長期フォローアップの実態を把握する事で、今後のフォローアップ方法を検討する事を目的とする。国立成育医療研究センターで長期フォローアップ中の小児がん女性長期生存者を対象として、合併症の発現、パートナーの有無、挙児の有無について、疾患毎の差異がないかどうか検討した。

B. 研究方法

2014年12月から2015年11月までに国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の女性患者を対象に、診療録を後方視的に解析した。

C. 研究結果および考察

2014年12月から2015年11月までに、国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の小児がん女性患者は、144名である。そのうち18歳以上が46名(32%)を占めている。疾患は、図1に示すように、血液疾患および組織球症が多く、18歳以上のほぼ2/3を占める。これは、疾患の治癒率が大きく影響していると考えられる。

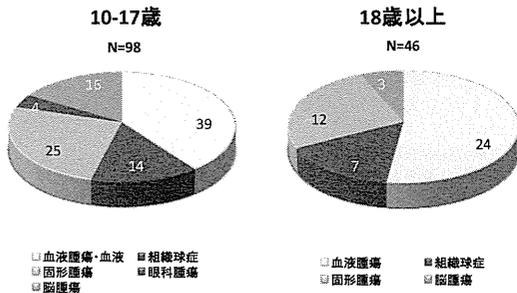


図1. 2014年12月から2015年11月までに、国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の小児がん女性患者の疾患分布

当院で、長期フォローアップを受けている女性小児がん患者の治療内容を図2に示す。血液疾患では、造血細胞移植を行っている患者はおよそ25%であるが、18歳以上で頭蓋照射を行った症例が25%程度存在する。これは、白血病治療の変遷をそのまま反映している。1990年代以前の白血病治療においては、頭蓋照射を含む放射線治療が非常に大きな意味を持っていた事によると考えられる。固形腫瘍の患者で特筆すべきは、18歳以上の患者で超大量化学療法を行っている症例が83%にもなる事である。固形腫瘍の長期生存者は、それ

だけ強力な治療を行わない限り治癒する事ができなかったことを表している。脳腫瘍に関しては、18歳以上の長期生存者が3名と少ないため、年齢のはっきりとした傾向は認められないが、放射線照射を受けた患者が全体19例中12例(63%)と多い事が特徴である。

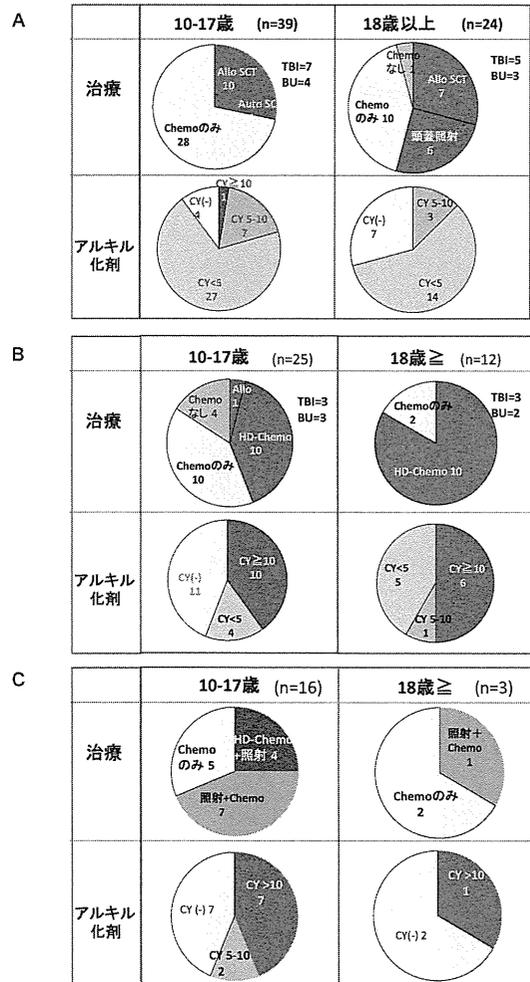


図2. 10歳以上の小児がん女性患者の治療内容
A) 血液腫瘍 (組織球症を含む) B) 固形腫瘍 C) 脳腫瘍

また、妊孕性に大きく影響するアルキル化剤に関しては、血液疾患で使用量は比較的少なく、固形腫瘍、脳腫瘍で10g/m²以上使用した症例が多い事がわかった。その頻度は、固形腫瘍患者では、37例中16例(43%)、脳腫瘍患者では、19例中8例(42%)であった。

小児がん女性長期生存者の晩期合併症の実態に関して、図3に示す。血液腫瘍疾患のおよそ半数が合併症なしであるのに対して、18歳以上の固形腫瘍、10歳以上の脳腫瘍長期生存者のほとんどが、何らかの合併症を有している事が特徴的である。しかも、固形腫瘍、脳腫瘍の場合、合併症の半数が身体合併症であり、その割合は血液疾患と比較して高い。性腺障害を有する割合も、固形腫瘍、脳腫瘍の方が、血液腫瘍よりも高い。これらは、大量化学療法、放射線療法およびエンドキサン[®]の積算量に影響していると考えられる(図4)。

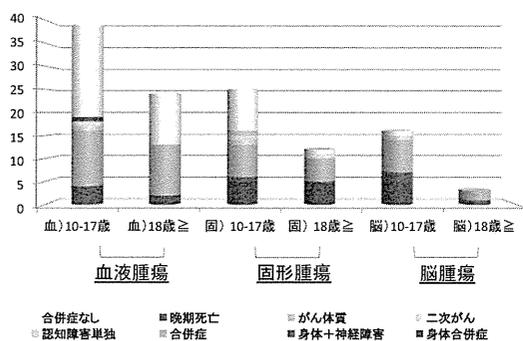


図3. 小児がん女性長期生存者の晩期合併症の実態

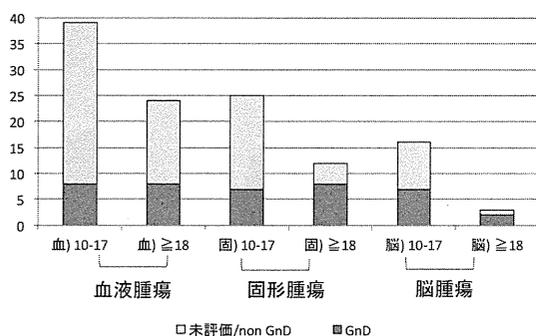
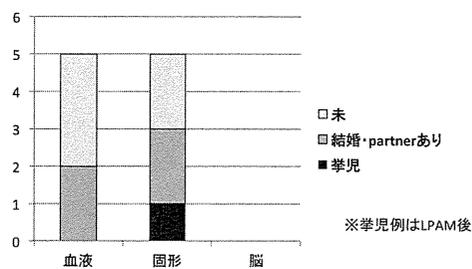


図4. 小児がん女性長期生存者の性腺障害の頻度

25歳以上で、婚姻の有無、妊娠出産の状況について調査した。対象10例中5例が結婚していた。5例中1例に挙児を認め、LPAMを含む大量化学療法を施行した固形腫瘍の長期生存者であった(図5)。

今回の調査で、長期フォローアップを考えると、多様な患者背景に対応する必要性が明らかになった。造血細胞移植の有無や化学療法の内容によって、フォローアップを対応させる必要がある。特に、造血器腫瘍の長期生存者と、固形腫瘍、脳腫瘍の長期生存者では、治療の差異から合併症の発現頻度に大きく差があることが問題であり、それぞれの病態に応じた長期フォローアップを行う必要がある。リスク因子に応じた具体的なリスク情報を明らかにして、その情報を長期生存者にフィードバックしなければならない。



1) 固形の他の例はGnDないし身体合併症++
2) 血液の「未」例は、いずれも仕事をfull timeで行い、合併症もほとんどない
最近では早発閉経を鑑みた卵巣保存の希望がでてくるようになった

図5. 小児がん女性長期生存者の婚姻・挙児情報

医療者側の理解のみならず、患者家族が晩期合併症としての妊孕性への影響を理解するには、疾患・治療・合併症教育がまず必要である事は明らかである。系統だった教育プログラムの構築によって、小児がん長期生存者の自立を促す事が重要である。さらには、病初期から妊孕性に対する正確な情報提供がなされて、可能な例では、治療開始時に保存等の対応を取る事が望ましい。

その上で、長期フォローアップや面談に対応できる医療者サイドの人材育成を、小児がん拠点病院を中心とした枠組みの中で考え、成人診療科や産婦人科などとの円滑な医療連携を構築することが必要であると考えられる。

D. 健康危険情報

なし

E. 学会発表・論文発表

- 1) 松本公一 AYA 世代、小児がんに対する対策 3) 小児・思春期・若年成人がん医療の課題 腫瘍内科 16 巻 5 号 445-449, 2015

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）
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

「がん治療病院と生殖医療機関の連携」

研究分担者 河本 博

国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医長（中央病院 併任）

研究協力者 安井 直子

国立がん研究センター東病院 小児腫瘍科 医員

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。分担研究者追加により、本年度当分担研究は、①がんと生殖ポータルサイトで紹介可能ながん・生殖専門施設間のネットワーク形成、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の実施、および、妊孕性確保のための実地臨床上の整備に目標変更して行った。①関東近県での生殖専門施設との間で、思春期・若年成人での卵巣保存可能な実地臨床上のネットワークを構築し、②コホート研究については、施設内研究体制整備、実施計画書に従った施設説明同意文書の作成を行い、IRB 承認後、研究を開始し、登録作業を進めた。

A. 研究目的

①ポータルサイトで紹介可能ながん治療病院と生殖医療機関のネットワーク形成
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主に千葉ネットワークとして国立がん研究センター東病院、順天堂大学浦安病

院、聖マリアンナ医科大学付属病院の 3 病院において連携を図り、二次性徴発来後に肉腫を発症した女性症例に対する卵巣凍結保存を試みた。適応症例の判断、説明・同意の取得、抗がん治療を考慮した転院スケジュールの打ち合わせなど詳細に手順を検討しネットワークの一モデルとして確立した。また、女性ホルモン低下を認めた症例を聖マリアンナ医科大