

学へ紹介し、今後の対応につき相談する体制を確立した。

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例以上を見込み、2015年12月に院内の倫理審査を終了し研究を開始した。

C. 研究結果

①初発の肉腫症例4例（14歳～34歳）に対して検討し、1例（14歳、外陰部原発の横紋筋肉腫）卵巣凍結保存を実施した。術後経過は良好であり、抗がん治療は予定から遅延なく実施できている。その他、治療終了後の経過観察中に女性ホルモン値に異常を認めた症例や、月経不順のある女性患者に対する婦人科的対応を、2016年1月現在で聖マリアンナ医科大学へ10例以上紹介している。

②外来経過観察中の女性患者20例以上を登録、問診と女性ホルモン等の内分泌検査を背景情報としてAMH測定を行い、CRF作成、データセンターへ送付している。

D. 考察

がん専門診療、生殖医療の現場において、がん患者の生殖医療に対する意識はさまざまであり、体制においても地域格

差が存在する。医療者、患者に対してポータルサイトから生殖医療情報の提供を充実させ、協力可能な施設によるネットワーク形成を拡大していく必要がある。我々の取り組んでいる千葉ネットワークはこれらの一つのモデルとなることを目指しているが、同時にこれらのネットワークを全国に拡大し恒常的に維持していくシステム（事業化など）が必要となる。我々の実施している研究より導かれるがんと生殖に関するevidenceを蓄積しより正確で豊富な情報を発信することも重要な要素である。

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、インターネット上にポータルサイト、相談窓口を開設した。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を開始し症例を蓄積しつつある。また、生殖ネットワークのモデルとして3病院間で千葉ネットワークを形成し、初発肉腫症例に対する卵巣凍結保存などの妊孕性温存を開始した。今後はさらなるネットワークの拡大と恒常的な維持につき検討が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

該当なし

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

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

「妊孕性調査研究のデザイン」

研究分担者 大庭 真梨

東邦大学医学部医学科 社会医学講座医療統計学分野 助教

研究要旨

本研究班では小児がん長期生存者における妊孕性の実態を明らかにすべくコホート研究が開始された。さらに若年性早期乳がん患者に対する乳がん治療開始前の妊孕性対策の実態調査の研究も開始された。これらの研究において参加可能人数を計算しその人数における検出力の検討、見積もりを行った。設定されている目標人数では十分な確率で異常割合やリスクを検出可能であった。

A. 研究目的

本研究班では小児がん・若年性早期乳がん患者の長期生存者における妊孕性の実態を明らかにすべくコホート研究が開始されている。がん治療後のフォローアップ体制が敷かれ、同時に婦人科受診が可能な施設が参加施設となっている。研究班の枠内での参加施設・調査期間は限られているため、そのなかで得られる情報を推測すべく症例数設計、検出力の見積もりを行った。

B. 研究方法

二つのコホート研究について症例数と検出力の検討を行った。一つめの「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」はアウトカムである思春期兆候の異常、FSH 高

値、AMH 低値の割合の推定を主たる目的としている。統計解析はそれぞれ異常有無を集計し、割合とその 95%信頼区間を算出することである。二つ目の「若年性早期乳がん患者に対する乳がん治療開始前の妊孕性対策の実態と影響因子の探索」では乳がん患者が適切な時期に婦人科を受診する割合をアウトカムとしており、その割合や受診割合に影響する因子の探索をロジスティック回帰モデルを用いて行う予定である。

いずれのコホート研究も検定には強い関心がなく、実際の割合を知ることと、できるだけ多く情報を集めることが目的である。そのため、施設数と患者数に基づいて目標症例数を決定した。ただし人数が少なすぎると割合やオッズ比の信頼区間が広く、不確かな結果になってしまう

うため、信頼区間の幅に基づいて、症例数の下限を提案した。

倫理面への配慮:

症例数設計は研究デザインと確率計算に基づくものであり、研究対象者の情報を一切使用しない検討である。

C. 研究結果

「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」の症例数は参加施設の研究者らとの議論に基づいて 150 人となった。「若年性早期乳がん患者に対する乳がん治療開始前の妊孕性対策の実態と影響因子の探索」の症例数は 300 人となった。

一つ目のコホート研究で推定する割合の信頼区間の幅は下式で計算される (α :有意水準 5%、 N :症例数、 $z_{1-\alpha/2}$:標準正規分布の z 値、 \hat{p} :割合の推定値)

$$2 \frac{z_{1-\alpha/2} N^{1/2}}{N + z_{1-\alpha/2}^2} \left(\hat{p}(1 - \hat{p}) + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4N} \right)^{1/2}$$

思春期兆候の異常の割合 \hat{p} の実現確率に依存してこの幅は変動するが、真の異常割合 $p=0.3$ 、 $N=100$ 人のとき信頼区間の幅が 0.2 に収まる確率が十分高く (90% 以上) 保てることを確認した。二つ目のコホート研究では、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を予定している。多変量解析には用いるすべての説明変数に分布や相関を仮定しなければならない。それらは事前に特定できないため、あくまでも予想ではあるが、互いに相関のない説明変数を 10 個 (連続変数 5 個、カテゴリ変数 5 個、それぞれのオッズ比 1.0 または 1.5、均等な人数分布) を用いたロジスティック回帰モデルにおいて 1 つの二値変数のオッズ比 1.5 を統計学的

有意に検出できる確率が 75%であることを確認した。

D. 考察

観察研究の症例数設計は、今回の 2 つのコホート研究のように現実的に可能な対象者数にあわせて行うことも多い。その理由は結論が検定に基づかないこと、研究対象について事前情報が乏しいこと、なるべく多くの情報を得たいことなど様々である。その場合でも、今回のように信頼区間幅に基づく症例数計算やいくつかの仮定を置いた多変量解析のモデルを用いて検出力計算を行い、どのような結果が出せるのかを事前に検討し、目的に合致した研究デザインになっているか確認しておくことが重要である。

今回の二つのコホート研究では、仮に目標人数に達しない場合でもアウトカムの平均値や割合、オッズ比そのものは得ることができる。将来的に、ヒストリカルデータ、他国の先行研究や臨床的知見などとベイズ流解析を用いて併合したり、メタアナリシスを行うことも可能であり、コホートを実施する意義は非常に高いものと考えられる。

E. 結論

調査研究の症例数設計を行った。目標人数では十分な精度で検査値異常やリスク因子を検出することが可能であった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

1. 論文発表

該当なし。

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

なし。

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支援

分担研究者 瀧本 哲也

国立成育医療研究センター臨床研究開発センター

データ管理部小児がん登録 室長

研究要旨

小児がん治療に伴う重要な合併症のひとつである性腺機能・妊孕性の異常の実態を調査する「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、Case Report Form (CRF) 作成支援およびデータのクリーニング・集計の面から支援した。CRF は症例登録票、性腺機能・妊孕性に関する臨床情報調査票、がん治療歴調査票、妊孕性調査票、性腺機能・妊孕性に関する調査票の 5 種類とした。2015 年 11 月 20 日の時点で 27 例について調査票が回収された。身長・体重については調査時点で $\pm 2SD$ を超える異常のみられる例はなく、体格には大きな異常はないと考えられるが、11 例 (40.7%) の例で妊孕性に関連する何らかの内分泌学的異常がみられ、うち 6 例にエストロゲン治療が実施されていた。小児がんを経験した女性において高率に性腺機能・妊孕性に異常がある可能性を示唆しており、ひき続いての情報収集が必要と考えられた。

A. 研究目的

本分担研究は「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」の一環として、「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（以下、本研究）」をデータ管理の面から支援することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は小児期 (15 歳以下) にがんの治療として抗がん剤/放射線照射を受け、2

年以上経過して寛解状態にある 8 歳以上 45 歳未満の女性を対象として、卵巣機能と妊孕性の現状を評価し、思春期徴候、妊娠/出産に関する臨床情報を収集することを目的としている。研究計画書に記載された項目を効率よく収集できるように Case Report Form (CRF) の作成を支援するとともに、登録開始後は送付された CRF の内容をチェックし、必要に応じて問い合わせを行うことによってデータクリーニングを実施したうえで、データの集計を行う。年齢等によって正常範囲が複雑に変化する

内分泌学的異常については専門医である研究代表者に確認した。

(倫理面への配慮)

データ管理業務を担当する者は個人情報の保護にかかわる教育を受けており、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。この他の面についても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および国立成育医療研究センターの個人情報取り扱いの規定をみたした形での情報管理を実施する。

C. 研究結果

1. CRF 作成支援

本研究の収集項目は、原疾患および治療内容のほか、性腺機能 (Tanner 分類、月経の状況、エストロゲン治療歴の有無、LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロン、抗ミュラー管ホルモン (AMH)、子宮・卵巣に関する画像検査結果)、生殖能 (妊娠・出産歴、妊娠・出産・出生児の異常、生殖補助医療の利用歴)、社会生活 (就学・就労の状況、結婚の有無、喫煙の有無) 等、多岐に及ぶ。これらの情報を、症例登録票、性腺機能・妊孕性に関する臨床情報調査票、がん治療歴調査票、妊孕性調査票 (登録時)、性腺機能・妊孕性に関する調査票 (追跡期間中) の 5 種類の症例調査票で収集することになった。治療内容では、抗がん剤の投与については原疾患に対する通常の化学療法と造血幹細胞移植の前処置としての投与との区別は行わず、また手術や放射線照射については性腺機能と関連すると思

われる視床下部・下垂体周辺や骨盤内・卵巣周辺についての情報を主に収集することとした。

2. 中間の集計結果について

大体の傾向を概観するため、研究班の班会議に合わせて 2015 年 11 月 20 日の時点で中間集計を行った。この時点で参加施設数は 3、症例登録数 34、調査票回収数 27 (すなわち 7 例が調査票未回収) であった。

最終化学療法/放射線療法からの期間の中央値は 11 年 6 ヶ月 (2 年 3 ヶ月～22 年 2 ヶ月) で、調査の時点でがん治療を継続している例はなかった。原疾患は固形腫瘍が 15 例 (脳・脊髄腫瘍 2 例を含む)、造血器腫瘍が 12 例であった。骨盤内・卵巣周辺の手術歴のある例が 3 例あったが、視床下部・下垂体周辺の手術歴のある例はなかった。造血幹細胞移植は 12 例においてのべ 16 回実施されていた。身長・体重は調査時点で $\pm 2SD$ を超える異常のある例はみられなかった。

一方、妊孕性関連の内分泌学的データについては FSH 7 例、エストラジオール 4 例、LH 2 例、AMH 10 例に異常が見られ、子宮・卵巣に関する画像検査の異常は 4 例、月経開始の異常も 7 例にみられた。全体として、27 例中 11 例に何らかの異常が見られ、うち 6 例にエストロゲン治療が実施されていた (表)。

D. 考察

小児がんの治療成績の向上により、20 歳以上の成人の 500～1000 人に 1 人が小児がん経験者と考えられている。これに伴い、小児がんの治療に伴う長期的合併症が問

題になってきた。これには内分泌系、心血管系、腎泌尿器系、呼吸器系、神経系、感覚器、筋骨格系などの臓器の障害、認知機能障害、いじめやひきこもり、復学困難等の社会心理的な問題、さらに二次がんなど多岐にわたる問題が含まれ、小児がん経験者の成長・発達に多大な影響を及ぼすが、とりわけ性腺機能・妊孕性の異常は大きな問題のひとつである。しかしながら本邦における実態は十分把握されているとはいえない。一方海外では既に小児がん経験者の性腺機能と妊孕性に関する大規模コホート研究が多数実施されており、妊孕性温存への取り組みが行われてきている。

本研究は、完全な前向き研究とは言えないが、複数の施設から系統的に症例を集積してこのような性腺機能・妊孕性の異常の実態を解明しようとするほとんど初めての試みであり、その意義は大きい。しかも、現時点ですでに27例中11例(40.7%)の例で妊孕性に関連する何らかの内分泌学的異常がみられていることは問題であると思われる。

女性の性腺機能障害や妊孕性の低下には、アルキル化剤やプラチナ製剤などの抗がん剤投与や、視床下部/下垂体や卵巣/下腹部への放射線照射が関連していると考えられているが、症例数が少ないため、今回の検討ではこれらの因子との関連の検討までは至らなかった。今後さらに症例数を増して多角的な検討を行いたいと考えている。

また、本研究の結果などを通して本邦における小児がん長期生存者の性腺機能と妊孕性についてエビデンスを蓄積し、最終的には生殖医療ネットワーク構築や小児

がん経験者のための生殖医療ガイドライン作成等につなげていくことが重要であると考えられる。

E. 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」をCRF作成支援およびデータのクリーニング・集計の面から支援した。27例の中間集計において、11例(40.7%)において妊孕性に関連する何らかの内分泌学的異常がみられた。小児がん経験女性において高率に性腺機能・妊孕性に異常がある可能性を示唆しており、ひき続いての情報収集が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

該当なし

UPN	治療時年齢	評価時年齢	乳房発育 (Tanner分類)	FSH (mIU/mL)	エストロジオール (pg/mL)	LH (mIU/mL)	プロゲステロン (pg/mL)	抗ミュラー管 ホルモンAMH (ng/mL)	子宮・卵巣の 画像検査	エストロゲン 治療	月経開始	月経開始 年齢	月経停止
1	3歳0ヶ月	9歳10ヶ月	I度 (思春期前)	2.1	10未満	0.4	-	4.92	-	-	なし (9歳なので普通)	-	-
2	1歳4ヶ月	11歳4ヶ月	II~IV度	35	14	5.3	-	0.10未満	-	-	なし (FSH とAMH が異常値)	-	-
3	0歳8ヶ月	21歳5ヶ月	V度 (成人型)	105.9	10未満	37.6	-	0.10未満	子宮発育不良 卵巣萎縮	カウフマン療法	有	16	なし
4	11歳1ヶ月	15歳1ヶ月	II~IV度	5	24	2.5	-	0.62	-	-	有	13	なし
5	0歳7ヶ月	13歳9ヶ月	II~IV度	6.8	326	19.9	-	0.10未満	-	-	有	10	なし
6	4歳10ヶ月	13歳9ヶ月	II~IV度	8.4	37	7.3	-	1	-	-	有	13	なし
7	11歳7ヶ月	31歳0ヶ月	V度 (成人型)	10.1	571	5	-	0.10未満	不明	カウフマン療法	有	11	停止
8	2歳1ヶ月	22歳8ヶ月	V度 (成人型)	7.4	33	7.9	-	5.21	-	-	有	12	なし
9	2歳4ヶ月	11歳1ヶ月	I度 (思春期前)	51.8	10未満	11.4	0.1	0.1未満	-	-	なし (FSH とAMH が異常値)	-	-
10	11歳8ヶ月	14歳8ヶ月	II~IV度	6.1	109	7.8	0.1	1.55	-	-	有	9	なし
11	4歳1ヶ月	12歳9ヶ月	II~IV度	8.3	78	5.6	-	0.9	-	-	有	12	なし
12	7歳6ヶ月	18歳2ヶ月	II~IV度	83.5	10未満	38.2	-	0.10未満	子宮発育不良 卵巣萎縮	プレマリン錠	なし	-	-
13	12歳0ヶ月	21歳3ヶ月	V度 (成人型)	4	78	2	-	0.92	正常	-	有	12	停止
14	1歳4ヶ月	14歳5ヶ月	II~IV度	5.7	84	14.9	-	8.55	-	-	有	10	なし
15	11歳11ヶ月	23歳10ヶ月	V度 (成人型)	9.4	75	3.8	0.3	0.10未満	卵巣萎縮	カウフマン療法	有	11	停止
16	4歳0ヶ月	18歳3ヶ月	II~IV度	4	123	2.2	20.9	1.22	-	-	有	12	なし
17	10歳0ヶ月	13歳0ヶ月	II~IV度	2.6	18	0.5	0.3	0.10未満	-	-	有	12	なし
18	3歳0ヶ月	19歳3ヶ月	V度 (成人型)	8.4	39	5.6	0.4	2.18	-	-	有	12	なし
19	0歳0ヶ月	18歳0ヶ月	II~IV度	6.4	53	3.7	0.2	2.43	-	-	有	13	なし
20	11歳11ヶ月	30歳9ヶ月	V度 (成人型)	2.6	124	2.3	6.8	1.07	-	-	有	12	なし
21	1歳1ヶ月	8歳5ヶ月	I度 (思春期前)	36.4	10未満	0.4	0.2	0.10未満	-	-	なし (FSH とAMH が異常値)	-	-
22	3歳8ヶ月	21歳7ヶ月	V度 (成人型)	4	59	3.2	1.8	3.49	-	-	有	12	なし
23	0歳7ヶ月	23歳2ヶ月	V度 (成人型)	2.3	80	0.9	7.1	6.98	-	-	有	12	なし
24	9歳5ヶ月	26歳4ヶ月	V度 (成人型)	5.1	28	2.2	0.1	10.6	不明	カウフマン療法	有	17	なし
25	9歳8ヶ月	25歳4ヶ月	V度 (成人型)	6.9	44	14.5	0.2	11	-	-	有	14	なし
26	8歳3ヶ月	24歳3ヶ月	V度 (成人型)	12	111	5.3	0.2	0.10未満	子宮発育不良 卵巣萎縮	カウフマン療法	有	17	なし
27	11歳9ヶ月	16歳0ヶ月	V度 (成人型)	2.47	33	1.16	0.55ng/m	2.65	正常	-	有	-	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

「情報提供と相談支援のあり方の検討」

研究分担者 加藤 雅志
国立がん研究センターがん対策情報センター がん医療支援部長
研究協力者 竹内 恵美
国立がん研究センター中央病院相談支援室 特任研究員

研究要旨

がん患者が罹患後に抱える問題の一つとして、がん治療による生殖機能の低下が挙げられる。当センター中央病院相談支援センターにおいても、妊孕性に関する相談は増えている。そこで、本研究では、がん患者が抱える妊孕性に関する相談について明らかにすることを目的とする。研究方法は、2015年3月から2016年1月の間において国立がん研究センター中央病院支援相談センターにがん患者の妊孕性に関する相談をされた者を対象とし、相談者、相談者とがん患者との関係、がん患者の背景や治療内容、介入方法などについて診療情報の調査により情報収集を行った。分析対象者は10名（男性2名、女性8名）であった。調査結果の内容分析の結果、相談内容として「妊孕性の専門施設の紹介（70%）」、「妊孕性に関する情報（40%）」、「社会的資源に関する情報（10%）」、「コミュニケーションに関する教育（10%）」が抽出された。多くの対象者が専門施設への紹介や妊孕性に関する専門的な知識を求めていることが示された。ほかにも、がん治療と出産の両方を実施できる施設の紹介や心理社会的な支援を求める声もあることが示された。

A. 研究目的

近年がん医療の発展により、5年相対生存率は男女ともに50%を超え、がん患者は長期生存が可能となり、がん罹患後の社会生活の問題や生活の質（Quality of Life；QOL）に対する意識が高まっている¹⁾。

がん患者が罹患後に抱える問題の一つとして、がん治療による生殖機能の低下

が挙げられる。がん治療の方法によっては、性腺機能不全、妊孕性（妊娠・出産のしやすさ）の消失、早期閉経など生殖機能の問題が引き起こる可能性があり、小児がん経験者や若年がん患者の中には、妊孕性の低下を心配する者もいる^{2),3)}。欧米では、2006年に米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology；ASCO）が妊孕性温存に関す

るガイドラインを公表し、がん治療を始める前に治療が生殖機能に及ぼす影響や孕性温存の方法について情報を提供するという支援の方法について説明している。さらに、2013年に改訂版が発表され、支援の提供者は悪性腫瘍医（oncologist）だけでなく、医師、看護師、ソーシャルワーカー、心理士といったあらゆる医療従事者であると定義され、患者が妊孕性の消失の可能性によって心理社会的な苦痛を感じる場合にはその専門の支援者を紹介することが推奨されている⁴⁾。しかし、本邦において心理社会的な支援を行うための体制は不十分であり、今後体制を構築していくことが求められる。

当センター中央病院相談支援センターにおいても、がん患者の妊孕性についての相談は増えており、2016年2月よりがん患者の妊孕性の相談窓口を開設している。そこで、本研究では、がん患者が抱える妊孕性に関する相談について明らかにすることを目的とする。なお、当センターの妊孕性の相談窓口は、臨床心理士およびソーシャルワーカーが対応しており、生殖医療施設で実施されている医療相談とは異なる機能を持つ。

B. 研究方法

(1) 方法

国立がん研究センター中央病院支援相談センターにがん患者の妊孕性に関する相談をされた者を対象とし、相談者、相談者とがん患者との関係、がん患者の背景や治療内容、介入方法などについて診療情報の調査により情報収集を行った。

(2) 調査期間

調査対象期間:2015年3月1日から2016年1月31日

(3) 対象者

国立がん研究センター中央病院の相談支援センターの電話あるいは受付窓口にて妊孕性に関する相談をした者

<適格基準>

- がん患者本人あるいはその家族やパートナーであること
- がん治療および悪性腫瘍そのものが及ぼす妊孕性の消失に関する悩みを抱えている者

(4) 調査項目

- ①対象者とがん患者の関係（本人、パートナー、家族など）
- ②がん患者の個人属性（性別、年齢、配偶者・パートナーの有無、居住地、院内外の区分、がん種）
- ③治療内容（これまで行った治療、現在行っている治療、今後予定されている治療）

④相談内容

(5) 統計解析の方法

統計解析は基本的に記述統計である。対象者と患者との関係、患者の個人属性について分布にて示した。また、妊娠および出産の希望および医師とのコミュニケーションについても回答の分布を示した。相談内容については、相談内容の記録の文章を抽出し、研究者1名によりカテゴリー化を行い、構成概念を抽出し、回答分布を算出した。

(6)倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会にて承認を得て実施した（研究課題番号：2015-207）。

C. 研究結果

調査対象者は10名であった。対象者の60%は患者本人であり、その他は患者の母親(30%)、パートナー(10%)であった(Figure 1)。患者の個人属性については、Table 1のとおりであった。男性が20%、女性が80%であり、年齢は30代が60%と最も高かった。婚姻状況については、未婚が30%、既婚が60%であった。居住地については関東地方が60%と最も高く、90%が院外患者であった。がん種は婦人科がん(40%)、乳がん(30%)、その他(30%)であった。がん治療を受けていない者は50%、化学療法および放射線治療を実施した者が20%であった。

相談内容についてカテゴリー化を実施したところ、15サブカテゴリー、4カテゴリーが抽出された(Table 2)。カテゴリーは、「妊孕性の専門施設」、「妊孕性に関する情報」、「社会的資源」、「コミュニケーション」が抽出された。妊孕性の専門施設について相談した者の割合は70%であった。

D. 考察

本研究は、がん患者が抱える妊孕性に関する相談内容について明らかにすることを目的とした。妊孕性に関する相談の多くは、がんと妊娠および出産について相談できる専門施設の紹介や、妊孕性に関する情報提供であり、専門家による情報提供や助言を求めている者が多いことがわかった。がんと妊孕性について専門とする医師からセカンドオピニオンを受けたいというニーズが高いことが考えられる。海外では、主治医が生殖医療の専門家を紹介しているかについて実態調査が行われている。1-82%の患者が妊孕性

温存治療専門家へ紹介が行われており^{5,8)}、患者の年齢や性別、病状によって紹介の頻度が異なることが示されている⁵⁾。本邦では、報告されている研究の数は少ないが、乳がん専門医の42%が生殖医療専門医へ紹介していることが報告されている⁹⁾。本研究の対象者は30代女性が多く、がんの罹患と同時に結婚や出産などのライフイベントに直面する世代であった。このような患者は医師から妊孕性消失に関する説明を受ける可能性が高く、相談につながっていることが考えられる。今後、患者の年齢や性別によって妊孕性に関する話し合いが隔たりなく行われ、生殖専門医への紹介につながるよう、相談窓口の機能を果たしていく必要がある。

また、セカンドオピニオンだけでなく、がん治療と出産の両方を実現できる施設への転院を希望する者もいることが分かった。本研究の相談件数の20%は妊娠中にがんが見つかったケースであり、がん治療医と産婦人科医が連携し、がん治療および出産の両方を実現できる施設への転院を望んでいた。がん治療医と産婦人科医の連携がとれる施設を増やしていく必要性が示された。他にも、社会的資源に関する情報や家族・パートナーとのコミュニケーションに関する相談もあり、心理社会的な支援が求められていることが示された。

本研究の限界点として2点が挙げられる。1点目に、本研究の対象者の人数は少なく、結果を一般化することはできない。今後サンプルサイズを増やした検討が必要である。2点目に、本研究の対象者は、当センターへ主体的に相談をしてきた者を対象としているため、選択バイアスが生じている可能性があり、妊孕性

に関する悩みを抱えるがん患者を代表したサンプルではない可能性がある。

E. 結論

本研究では、がん患者が妊孕性に関して相談した内容について明らかにすることを目的とし、患者の多くはがんと妊娠及び出産について相談できる施設の紹介、妊孕性に関する情報提供を求めていることがわかった。他にも、がん治療と出産が同時にできる施設の紹介や、心理社会的な支援を求める患者もいることが明らかになった。

引用文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター: がん情報サービス (<http://ganjoho.jp/>)
 - 2) 特定非営利活動法人 日本がん・生殖医療研究会 (<http://www.j-sfp.org/about/index.html>).
 - 3) 鈴木 直・竹原 祐志 編「がん・生殖医療 妊孕性温存の診療」医歯薬出版株式会社.
 - 4) Loren, A. W., Mangu, P. B., Beck, L. N., Brennan, L., Magdalinski, A. J., Partridge, A. H., Quinn, G., Wallace, W. H., & Oktay, K. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 31(19), 2500-2510.
 - 5) Anderson, R. A., Weddell, A., Spoudeas, H. A., Douglas, C., Shalet, S. M., Levitt, G., & Wallace, W. H. B. (2008). Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer?. *Human reproduction*, 23(10), 2246-2251.
 - 6) Forman, E. J., Anders, C. K., & Behera, M. A. (2010). A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertility and sterility*, 94(5), 1652-1656.
 - 7) Quinn, G. P., Vadaparampil, S. T., Lee, J. H., Jacobsen, P. B., Bepler, G., Lancaster, J., ... Albrecht, T. L. (2009). Physician referral for fertility preservation in oncology patients: A national study of practice behaviors. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 5952-5957.
 - 8) Bastings, L., Baysal, Ö., Beerendonk, C. C. M., Braat, D. D. M., & Nelen, W. L. D. M. (2014). Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. *Human Reproduction*, deu186.
 - 9) Shimizu, C., Bando, H., Kato, T., Mizota, Y., Yamamoto, S., & Fujiwara, Y. (2013). Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: A national survey for breast care specialists. *Breast Cancer*, 20(3), 230-240.
- F. 健康危険情報
該当なし
- G. 研究発表
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

Figure 1 相談者の分布(N=10)

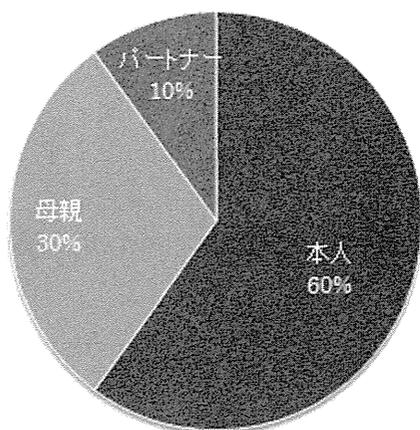


Table 1 患者の個人属性 (N=10)

属性	N
性別	
男性	2
女性	8
年齢	
20-29歳	1
30-39歳	6
40-45歳	1
不明	2
婚姻状況	
未婚	3
既婚	6
不明	1
居住地	
東北地方	1
関東地方	6
中部地方	1
近畿地方	1
不明	1
がん種	
婦人科がん	4
乳がん	3
その他	3
これまでのがん治療	
なし	5
手術のみ	3
手術+化学療法	1
放射線療法+ホルモン療法	1
院内外	
院内	1
院外	9

Table 2 相談内容のカテゴリーと出現頻度

カテゴリー	サブカテゴリー
妊孕性の専門施設に関する情報 (70%)	居住地近辺の施設 信頼できる施設 がん治療に関するセカンドオピニオン がんと妊娠の専門施設 がんと出産の専門施設
妊孕性に関する情報 (40%)	妊娠ができるまでの期間 妊娠・出産の可能性 不妊治療の一般性 不妊治療の実施可能性 治療中断による再発への影響 妊孕性温存手術以外の選択肢 がん治療前にできること
社会的資源に関する情報 (10%)	不妊治療費援助制度
コミュニケーションに関する教育 (10%)	患者への伝え方

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡本直樹, 鈴木 直	Oncofertility : がん治療と生殖 医療	吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司	産科婦人科疾 患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	2016	36-38

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三善陽子	がん治療における妊孕性温存 の最前線 小児がんと妊孕性温 存.	医学のあゆみ	253(4)	299-302	2015
三善陽子	トピックス 小児がん患者の性 腺機能と妊孕性温存.	日本生殖内分泌学 会雑誌	20	63-64	2015
Yoko Miyoshi, Tohru Yorifuji, Reiko Hori kawa, Ikuko Takahas hi, Keisuke Nagasak i, Hiroyuki Ishiguro, Ikuma Fujiwara, Jun ko Ito, Mari Oba, Hi roshi Kawamoto, Hir oyuki Fujisaki, Masa shi Kato, Chikako Sh imizu, Tomoyasu Kat o, Kimikazu Matsum oto, Haruhiko Sago, Tetsuya Takimoto, Hi roshi Okada, Nao Su zuki, Susumu Yokoy a, Tsutomu Ogata, K eiichi Ozono.	Gonadal function, fertility, and reproductive medicine in childhood and adolescent cancer patients: a national survey of Japanese pediat ric endocrinologists.	Clinical Pediatric Endocrinology	25(2)	in press	2016
Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishit a Y, Tamura M, Has himoto S, Morimoto Y, Kawamura K.	Successful fertility preserva tion following ovarian tissu e vitrification in patients w ith primary ovarian insuffic iency.	Hum Reprod	30	608-615	2015
Suzuki N.	Ovarian tissue cryopreserva tion using vitrification and/ or in vitro activated techno logy.	Hum Reprod	30	2461-246 2	2015
高江正道, 鈴木直	がん・生殖医療連携体制の国 内外の動向	産婦人科の実際	64(8)	985-990	2015

鈴木直	卵巣組織凍結・移植の安全性と有効性について—エジンバラ・セレクション・クライテリア	産婦人科の進歩	67(3)	317-320	2015
吉岡伸人, 鈴木直	がん治療と妊孕性温存療法	BIO Clinica	30(10)	963-967	2015
岩端秀之, 鈴木直	腫瘍・生殖医学: 胚凍結・卵子凍結・卵巣凍結の適応と注意点	臨床婦人科産科	69(9)	890-894	2015
Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H.	Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients.	Hum Reprod	30	2853-2858	2015
慎武, 宮田あかね, 新井学, 岡田弘	がんサバイバーの妊孕性「精巣腫瘍患者の妊孕性」	癌と化学療法	42(3)	267-271	2015
岡田弘, 慎武, 新井学	治療における妊孕性温存の最前線「妊孕性温存の最前線(男性がん)」	医学のあゆみ	253(4)	283-288	2015
北野敦子, 清水千佳子	乳がん患者における医療連携の現状と問題点	産婦人科の実際	64(8)	1009-1013	2015
清水千佳子	化学療法・腫瘍内科の現状 抗がん剤の晩期毒性 不妊とその対策	医学のあゆみ	254(9)	673-676	2015
清水千佳子	乳癌治療後の妊娠・出産。	日本医事新報	4749	59-60	2015
清水千佳子	乳癌患者と生殖医療—「診療の手引き」の作成	癌と化学療法	42	2441-2443	2015
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 (5)	445-449	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

小児がんと妊孕性温存

Childhood cancer and fertility preservation



三善 陽子

Yoko MIYOSHI

大阪大学大学院医学系研究科小児科学

◎小児がんの特徴はその種類と治療の多様性である。近年、治療予後の改善に伴い、小児がん経験者(CCS)が増加している。原病による侵襲や治療に起因する直接的または間接的な障害である晩期合併症(晩期障害)には内分泌学的異常が多く、とりわけ性腺機能異常と妊孕性低下は深刻な問題である。小児期に治療を受けた患者では思春期にかけて性腺機能異常が表面化する可能性があり、成人してから妊孕性低下に直面する。適切な内分泌学的評価とホルモン治療がまず必要であるが、がんの治療開始前の妊孕性温存療法を小児においても今後積極的に考えていくべきである。この問題への取組みには小児腫瘍医、小児内分泌医、産婦人科医、泌尿器科医、生殖医療医、精神神経科医、看護師、臨床心理士などからなる“がん・生殖医療”のためのネットワーク構築が必要である。



小児がん、小児がん経験者(CCS)、晩期合併症、性腺機能異常、妊孕性温存

小児がんとは15歳以下の子どもに発生する悪性腫瘍であり、わが国の1歳以上の小児の死因の第1～3位をつねに占めている。小児がんの特徴はその種類と治療の多様性である。小児がん国際分類第3版(ICCC-3)によると、12種類の主分類に分けられる¹⁾。頻度の多いものとして白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍、脳腫瘍があり、神経芽腫、横紋筋肉腫が続く。小児がんの治療成績は医学の発展とともに進歩し、アメリカ国立がん研究所の統計(Cancer Statistics, 2013)によると、5年以上生存率は小児がん全体では83%とされる²⁾。疾患ごとでみると、急性リンパ性白血病91%、急性骨髄性白血病64%、非Hodgkinリンパ腫85%、Hodgkinリンパ腫97%、骨腫瘍79%、脳・脊髄腫瘍75%、神経芽腫74%、軟部腫瘍82%、Wilms腫瘍90%と報告され、日本でも同程度と考えられる。

小児がんに対する治療戦略は成人同様、化学療

法による全身療法と外科的治療・放射線療法による局所療法を組み合わせた集学的治療と、骨髄救済目的の造血幹細胞移植である。治療プロトコールと支持療法の改良により治療予後が改善し、小児がん経験者(childhood cancer survivor: CCS)が増加している。

治療後に生じるさまざまな健康障害が注目され、長期フォローアップの重要性に対する認識が医療者側に高まる一方、CCS側のニーズに立てば、自らの社会生活に直結する妊娠出産・育児(妊孕性)の問題が重大で、適切な情報と医療サービスを求めている。

わが国における小児がん患者の現状

原病による侵襲や治療に起因する直接的または間接的な障害を晩期合併症(晩期障害; late effects)とよぶ。晩期合併症にはさまざまな種類があり、内分泌学的異常の頻度が高い。晩期合併

表 1 小児がん経験者のためのフォローアップガイド(“性腺系”より一部抜粋)⁴⁾

晩期合併症	原因となる治療(危険因子)			臨床像	フォローアップの項目
	化学療法	放射線治療	手術		
中枢性(低ゴナドトロピン性)性腺機能低下症		頭部照射>30(～40)Gy	視床下部・下垂体を含む手術	二次性徴の欠如・遅発, または性成熟の停止	身長・体重(年2～4回)成長曲線作成 二次性徴(Tanner 分類)(年2～4回) 骨年齢(年1～2回) LH・FSH テストステロン(男) エストラジオール(女)(年1～2回)
原発性(高ゴナドトロピン性)性腺機能低下症	アルキル化剤, アントラサイクリン	精巣照射>20 Gy 卵巣照射>10 Gy (配偶子形成はより少線量で障害) 腹部・骨盤照射	性腺摘出術		
思春期早発症		頭部照射 18 Gy< <30 Gy	視床下部を含む手術	早期の二次性徴発現	

症は治療後年数を経ってから発症する可能性があり, 長期フォローアップが重要である。海外のフォローアップガイドラインとして, “Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers” (COG-LTFU ガイドライン)が有名である³⁾。わが国では日本小児内分泌学会 CCS 委員会により“小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイド ver 1.1”が2011年に公表され, 学会ホームページのガイドラインの項からダウンロード可能である⁴⁾。代表的な9項目の内分泌合併症について臨床像や診断と治療などが記載されており, 性腺系に関してもわかりやすくまとめられている(表1)。日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)長期フォローアップ委員会からは, “小児がん治療後の長期フォローアップガイドライン”が発刊された⁵⁾。

がんの治療後に性腺機能異常や妊孕性低下が生じることは認識されてきているが, わが国の CCS の妊孕性に関するエビデンスは不十分である。著者らは国内で先がけて, 自施設における CCS の内分泌学的晩期合併症の現状と, 性腺機能低下症の占める割合が高いことを示した⁶⁾。治療後2年以上経過した CCS 122名(男性62名, 女性60名)について評価し, 82名(67%)にさまざまな内分泌学的異常を認め, 性腺機能低下症を60名(49%) (原発性51名, 中枢性9名)と高頻度に認めた。

ついで著者らは卵巣予備能の指標として, 成人女性で利用されている抗ミューラー管ホルモン

(Anti-Müllerian hormone : AMH)に注目し, CCS の卵巣機能評価における有用性を示した。はじめに当科内分泌外来に通院中の小児152名(女性114名, 男性38名)の血清 AMH 値について検討し, AMH 低値群に CCS が多数含まれることを示した⁷⁾。ついで対象を CCS に絞った解析により, AMH を用いた性腺機能評価が CCS 女性の卵巣機能評価に有用であることを示した⁸⁾。移植後患者の AMH は著明に低下し, CCS 女性の53%が血清 AMH 低値を示したのに対して, FSH 高値は30%のみであった。海外および国内の CCS 長期フォローアップガイドラインでは月経, 血中ゴナドトロピン(LH, FSH)と性ホルモンが評価項目とされているが, 月経を認める女性, FSH 高値を示さない思春期発来前や中枢性性腺機能低下症の女性において卵巣機能異常が見逃されている可能性が示された。

海外における小児がん患者の現状

海外では複数の大規模コホート研究が行われている。北米の有名な Childhood Cancer Survivor study (CCS Study) では, 1970～1986年にかんと診断された10,397名を同胞と比較した調査において, 晩期合併症が年々増加することを明らかにして世間に衝撃を与えた⁹⁾。彼らはこのコホート集団を用いて, さまざまな健康障害に関する解析を行っている。治療後5年以上生存の女性5,149名(年齢15～44歳)は, 同胞女性に比べて妊娠率が0.81(0.73-0.90, $p<0.001$)と低下し, 視床下部・下