

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

研究協力者 清谷知賀子 国立成育医療研究センター 小児がんセンター

[研究要旨] 小児がん治療後には、多様な疾患、病態、年齢に応じた評価と対応が重要であり、小児がん経験者の性腺機能・妊孕性の実態把握や、認識の把握とともに、対応の指標が必要である。今回我々は、国立成育医療研究センターで診断・治療し2年以上経過観察した小児がん経験者246例（脳腫瘍76例、血液腫瘍93例、固形腫瘍77例）を対象に、内分泌合併症の有無と発生時期を検討した。化学療法は90%、放射線治療は50%、造血細胞移植は33%の症例で行われ、性腺機能低下症は、脳腫瘍の43.4%、血液腫瘍の12.9%、固形腫瘍の20.8%に認められた。また多くの内分泌障害は5年以内に生じるが、小児では性腺機能低下症は腫瘍治療の5-10年後、時に15年以上経過後に診断されており、5年以上の経過観察の重要性が示唆された。また我々は当センターの長期フォローアップ外来を受診した女性小児がん経験者18例が記載した選択式の間診票を検討し、患者と初対面でも比較的容易に経験者個別の問題点や不安の把握ができることや、小児がん経験者は性腺機能・妊孕性に不安を感じても必ずしも積極的に情報収集しない場合があることを認識した。このような女性小児がん経験者の対応には、疾患や病態、治療時とフォローアップ時の年齢に応じた細やかな情報提供と対応法の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

小児がん経験者における、内分泌障害、妊孕性の問題は、最も頻度が高く重要な問題でありながら、国内における実態把握が十分であるとは言えない。小児がんは希少疾患の集合であり、治療時年齢も乳幼児期からAYA世代まで幅広いため、同じ腫瘍治療であっても、身体、心理社会、性腺・妊孕性に与える影響やニーズは大きく異なる。

今回、国立成育医療研究センターにおいて小児がん経験者の内分泌障害の実態を調査し、今後のフォローアップ方法を検討した。また当小児がんセンター長期フォローアップ外来を受診

した女性小児がん経験者の間診票記載内容を検討することで問題やニーズと対応法を検討した。

B. 研究方法

(1) 小児がん経験者の内分泌合併症

2002年から2014年までに国立成育医療研究センターで小児がんを診断し治療を受けた、診断当時18歳未満の小児がん経験者で、2年以上の長期フォローアップを受けた例を対象に、内分泌晚期合併症について診療録を後方視的に解析した。解析にあたっては21-trisomyなど先天性症候群を合併した小児がん経験者は除外した。

(2) 女性小児がん経験者に対する妊孕性の情

報提供と対応法の検討

国立成育医療研究センター小児がんセンターで2015年7月に開設した長期フォローアップ外来を受診した12歳以上の女性18例が記載した選択式問診票について、選択内容を検討し問題点と対応法について考察した。

C. 研究結果および考察

(1) 小児がん経験者の内分泌合併症

2002年から2014年に、国立成育医療研究センター小児がんセンターで小児がんの診断・治療を受け、2年以上の長期フォローアップを受けた診断当時18歳未満の小児がん経験者は246名（男性113名、女性133名）で、診断時年齢の中央値は4.2歳（0-17.1歳）、最終フォローアップ年齢の中央値は13.9歳（2.2-33.5歳）、フォローアップ期間の中央値は8.2年（2.0-22.7年）である。疾患は、脳腫瘍76例（30.9%）、血液腫瘍93例（37.8%）、固形腫瘍77例（31.3%）で、疾患内訳は図1に示す如くだった。

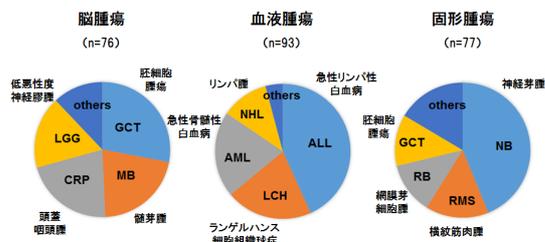


図1:2002年-2014年に国立成育医療研究センター小児がんセンターで診断・治療し、2年以上フォローアップしている小児がん経験者の疾患内訳

治療内容は、化学療法223名（90.7%）、腫瘍切除術132名（53.7%）、放射線治療125名（50.8%）だった。放射線治療のうち、全身照射（TBI）は26名（10.6%）、頭部への照射は104名（42.3%）、脊髄への照射は62名（25.2%）である。造血細胞移植は81名（32.9%）で行われた。

続いて内分泌障害について検討した。

成長ホルモン欠損は、脳腫瘍40例、血液腫瘍

7例、固形腫瘍10例に、甲状腺機能低下症は、脳腫瘍33例（原発性8例、中枢性25例）、血液腫瘍12例（原発性7例、中枢性5例）、固形腫瘍16例（原発性14例、中枢性2例）に認められた。

性腺機能低下症は、補充療法を要する例およびFSH>11の例を原発性に分類すると、脳腫瘍28例（原発性10例、中枢性18例）、血液腫瘍29例（原発性28例、中枢性1例）、固形腫瘍31例（原発性31例、中枢性0例）に認められた。原発性性腺機能低下症は、COX 比例ハザード回帰法による検討では、アルキル化剤使用例（HR=31.4, p=0.0007）、造血細胞移植例（HR 6.1, p<0.001）で有意に高かった。また思春期早発症は、最終フォローアップ時期が男子9歳以上、女子7.5歳以上の経験者のうち、脳腫瘍では67例中15例、血液腫瘍では80例中3例、固形腫瘍では56例中2例に認められた。

そのほか、副腎機能低下症は、脳腫瘍76例中28例（すべて中枢性）、血液腫瘍93例中2例（すべて中枢性）、固形腫瘍77例中7例（うち原発性5例、中枢性2例）、尿崩症は、脳腫瘍76例中29例、血液腫瘍93例中8例に認められた。

これらの内分泌障害は、図2に示すように、多くが診断から5年以内に発症したが、乳幼児期に治療した小児がん経験者など、5-10年経過した後に内分泌障害が明らかになる例もあった。原発性甲状腺機能低下症や性腺機能低下症のなかには診断15年以上経過した後に診断される例もあり、5年を越える長期のフォローアップの重要性が示唆された。

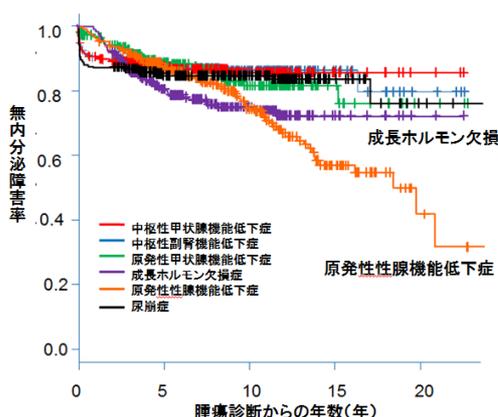


図2: 国立成育医療研究センターの小児がん経験者における無内分泌障害率

(2) 女性小児がん経験者に対する妊孕性の情報提供と対応法の検討

小児がん経験者の晩期合併症では、多様な患者背景を考慮する必要がある。女性小児がん経験者に対する情報提供と対応法を検討するため、12歳以上の女性小児がん経験者18例が記載した選択式の間診票を検討した。18例いずれもが治療終了後の小児がん経験者で、遺伝性腫瘍の例は含まれていない。

18例中11例が12-18歳、7例が19歳以上だった。18例中8例が造血細胞移植またはシクロホスファミド換算累積 $10\text{g}/\text{m}^2$ 以上の投与を受けており、これらの症例が不妊高リスク、他の10例は不妊低リスクに相当すると考えられた。

12-29歳の14例中4例が「腫瘍の遺伝性が心配」としていたが、いずれにも妊娠・出産に対する不安や、妊孕性に関する情報提供の希望はなかった。一方で30歳以上では、4例中3例で、「妊孕性に関する情報提供の希望」や、「妊娠出産の不安」を選択していたが、遺伝性への不安を積極的に選択していなかった。

12-29歳では妊娠出産の現実性が低いが無然と不安を有していること、30歳以上で現実性は増すものの、不妊の受容が困難であったり、2例で身体・経済状態は良好だが具体的な予定がないために卵子温存を希望するなど、現在の社

会情勢を反映する様子が見えてきた。他の低リスク例1例は、晩期障害で心不全を生じたため妊娠出産に不安がある例だった。また造血細胞移植経験者5例中2例は、不妊を受容したうえでの生活設計を考えていた。

このように間診票を用いることで初対面の小児がん経験者であっても、比較的容易に経験者の問題点が把握でき、有用だった。

今回の経験者が治療を受けた時代は、治療前の情報提供に乏しく、また予測される不妊リスクに対しても、予め可能な処置は皆無に等しかった。現在は治療開始時から不妊リスク情報も含め予測される晩期合併症情報を伝え、治療選択ができるような配慮が行われている。

さらに国立成育医療研究センター小児がんセンターでは、小児がん経験者や家族が必要な時に晩期合併症情報を得ることができるよう、図3のような晩期合併症情報リーフレット・シリーズを作成して外来に配置し、ホームページからのダウンロードも可能にして、情報提供の随時性、迅速性、情報アクセスの容易性に配慮した対応を開始した。



図3: 晩期合併症情報提供リーフレット「治療が終わった後のこと～女の子のからだ～」

女性小児がん患者/経験者の問題点は、小児がん罹患時、治療終了後、多様な疾患と病態、診断時年齢、対応時年齢などによって異なるため、医療従事者が、当事者の年齢や妊孕性リスクに従った配慮と対応をすることが重要である。女性小児がん患者/経験者の性腺機能・妊孕性の問題点は概ね表4のように分類できるため、問題点を適切に整理し、円滑な医療連携などの解決策につなげることが重要と考えられた。

D. 健康危険情報
なし

E. 学会発表・論文発表

1) 清谷知賀子. 慢性疾患児の一生を診る-小児固形腫瘍の寛解後. 小児内科 vol.48 No.10, 1575-1579, 2016

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

	治療開始時		治療終了後	
	不妊リスク大	リスク小	不妊リスク大	リスク小
思春期前	<ul style="list-style-type: none"> 妊孕性温存治療の臨床試験 移植レジムの選択 照射上の配慮 <p>生存 vs 妊孕性 認知機能 vs 妊孕性</p>		<ul style="list-style-type: none"> 身体・疾患・腫瘍治療・晩期合併症などに関する情報提供と理解の確認 他の合併症の評価 	
思春期	<ul style="list-style-type: none"> 治療と不妊リスクの説明 卵巣凍結 妊孕性温存治療の臨床試験 移植レジムの選択 照射上の配慮 <p>生存 vs 妊孕性 本人の治療選択権の尊重 卵巣保存上のリスク?</p>		<ul style="list-style-type: none"> 本人への情報提供・理解の確認 卵巣機能・(不)妊孕性評価 不妊リスク・不妊の受容 親/本人の決断の受容 心理的支援 人生設計 代替手段の情報 <p>(理解不足)</p>	
成人			(成人後まで問題未消化の場合)	

図4: 小児がん罹患時および治療終了後の小児がん経験者の不妊リスクと対応法