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

「コホート研究の概要」

研究分担者　大庭真梨　東邦大学医学部社会医学講座医療統計学　助教
三善陽子　大阪大学大学院医学系研究科小児科学　講師
瀧本哲也　国立成育医療研究センター研究所
小児がん疫学臨床研究センター　室長

研究要旨
本研究班の活動の一環である『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』の粗解析を行った。登録対象者数は 105 人、登録時年齢は平均 20 歳、治療終了時年齢は平均 9 歳であった。治療内容はアルキル化剤が最も多く、トポイソメラーゼ阻害剤、放射線が続いた。妊孕性温存療法は照射時卵巣遮蔽が 3 人で実施されていた。月経有が 86%であった。ホルモン値は 104 人で測定されており、治療有無別の集計では目視した限り大きな差異は見られなかった。治療との関連の評価には背景因子やがん種、治療の組み合わせなどを考慮した解析が必要である。また、結果が正確に公表されるよう適切な表現や解析手法を検討する必要がある。

A．研究目的

本研究班の活動の一環として、『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、本コホート）を平成 27 年にデザインした。開始から現在までに参加施設において 100 人を超える患者登録と調査が行われ、国立成育研究センターデータセンターにおいてデータ管理されてきた。登録や調査は平成 28 年度で終了予定である。本報告書では登録された集団の背景および各ホルモン値について粗解析を行い、今後の方向性を考察する。

B．研究方法

本コホートの対象集団は以下の基準を満たす患者とした。 ①小児または小児期からフォロー中成人患者、②40 歳未満、③女性、④本人または代諾者から同意が得られた患者。

調査項目はがん治療から現在までの病歴、治療歴および妊孕性に関する項目についてであった。倫理的配慮として、本人または代諾者への文書を用いた説明と同意確認および、調査施設における倫理委員会での承認を必須とした。

背景因子（疾患分類、登録時年齢、疾患分類ごとの原発部位）を集計した。がん治療を集計した。現在までの生活歴、体格、月経や妊孕性に関する項目を集計した。エストロゲン治療の有無、月経の有無別に血清データをまとめた。

C．研究結果

2016 年 11 月までに 105 人が登録された。対象者背景を表 1 に示す。固形腫瘍、腫瘍性血液疾患がそれぞれ 47%、41%、登録時年齢は平均（標準偏差）20(6)歳であった。

がん治療開始・終了年齢の平均（標準偏差）はそれぞれ 7(5)歳、9(5)歳であった。治療内容はアルキル化剤が最も多く、次いでトポイソメラーゼ阻害剤、放射線治療であった。妊孕性温存療法としては卵巣遮蔽が 3%で実施されていた（表 2）。

調査時点で月経開始を経験した割合は 84%、出産経験者は 2%であった。

がん治療有無別のホルモン値の中央値と範囲を表 3 に示す。いずれのパラメータも分布のばらつきがおおきかった。

D．考察

本研究班および研究班で構築されたネットワークにより多施設共同コホート研究が実施され、100 人を超える小児・若年がん長期生存者が登録された。登録された集団について、その特徴を記述する解析を行った。今後、原疾患（がん）やがん治療や背景因子と、妊孕性指標の関連を学会や論文にて報告する予定である。

詳細な疾患分類と過去のがん治療とホルモン値が収集されたコホート研究は、欧米では現在進行形の大規模研究が複数存在するものの、日本では初めてであり、今後小児・若年がん患者に情報提供する根拠となる重要な成果である。一方で、妊孕性温存がほとんどなされておらずその効果についての評価ができない点、目標症例数に届かなかった点、今後の妊娠以降のアウトカムの追跡が困難な点が限界である。

本報告書で報告した内容はコホート研究の全症例を含まない予備的解析であり、詳細な結果や検定の結果（P 値）は明記していない。また、後方視を含むデザインの性質上、アウトカム（妊孕性）に基づいて対象者が選択された選択バイアスの可能性や原疾患による治療－妊孕性関係の交絡も排除できない。今後はバイアスを最小限にするための調整した解析やサブグループ解析、バイアスの存在を踏まえた解釈を行う必要がある。

ホルモン値の解析の手法については、そもそも月経周期や年齢によって変動する値であり、また、妊孕性と線形の量反応もない。基準範囲内/基準範囲未満/基準範囲超など分類する方法を予定している。また治療の影響評価に関しては、使用薬剤量の詳細が得られているためこれらを生かした分析をする。ただし、数値が誤解されず、正しく理解される表現方法を模索していく必要がある。

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の粗解析を行った。

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

なし　　（予定を含む）

表 1. 対象者背景（解析対象人数 105 人, 2016 年 11 月）

		人数	割合
疾患分類	固形腫瘍	49	47%
内訳の一部*	横紋筋肉腫	12	
	網膜芽腫含む	11	
	腫瘍性血液疾患等	43	41%
	急性リンパ性白血病	15	
	非ホジキンリンパ腫	8	
	脳・脊髄腫瘍	13	12%
	髄芽腫	9	
登録時年齢	平均（標準偏差）	20(6)	

*各疾患分類で主要なもののみ記載

表 2. がん治療情報

		人数	割合
治療開始時年齢	平均（標準偏差）	7(5)	
治療終了時年齢	平均（標準偏差）	9(5)	
治療*	アルキル化剤使用	94	90%
	トポイソメラーゼ阻害剤使用	85	81%
	放射線治療	52	50%
	造血幹細胞移植	40	38%
妊孕性温存療法	照射時卵巣遮蔽	3	3%

*30%を超えたもののみ記載

表 3. がん治療有無別 AMH 値の要約値

	なし		あり		他部位にあり	
	Med	Min,Max	Med	Min,Max	Med	Min,Max
アルキル化剤	3	0, 9	1	0, 16		
トポイソメラーゼ阻害	2	0, 16	1	0, 11		
頭部ふくむ照射	0.7	0, 11	2.4	0, 11	0.0	0, 16
骨盤内照射(一人)	2	0,11	0	-	0.1	0,16

*治療内容について欠測により範囲が異なる場合がある。略語は Med 中央値、、AMH 抗 Muller 管ホルモン。