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
総合研究報告書

「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］　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名に対する予備的調査を行った。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。次の調査では、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。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。また当センターの長期フォローアップ外来で使用している選択式の問診票を検討し、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。また、疾患によって、治療の影響は異なっていることが推察されているが、その実態は明らかではない。

今回の研究では、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。

Ｂ．研究方法

（１）小児がん経験者の予備的調査

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144名を対象に、

診療録を後方視的に解析した。

（2）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と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、内分泌晩期合併症について診療録を後方視的に解析した。

（3）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

（1）小児がん経験者の予備的調査

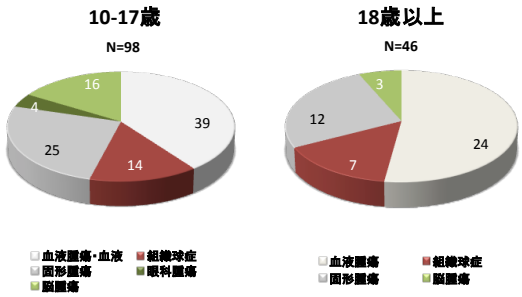


図1. 2014年12月から2015年11月までに、国立成育医療研究センター小児がんセンター外来を受診した10歳以上の小児がん女性患者の疾患分布

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。

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。表 1 に各グループが過去に使用したレジメン毎のシクロフォスファミド使用量を示す。超危険群以外のシクロフォスファミド使用量は比較的少ない量であることが分かる。さらに、新しい治療ほどシクロフォスファミドの使用量が減っていることが分かる。

表 1　白血病に対するシクロフォスファミド使用量（レジメン別）

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	SR	0-9000
		HR	2400-8400
	AL 02	SR	0
		HR	2400

血液腫瘍疾患の女性長期生存者のおよそ半数が晩期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った。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（図２）。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た。

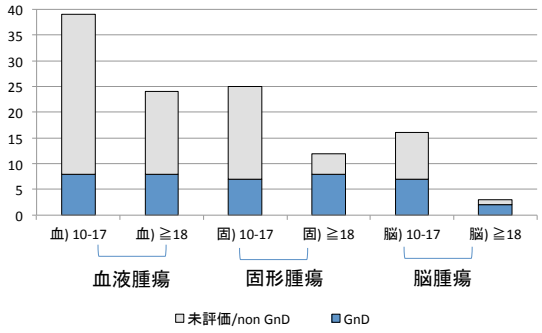
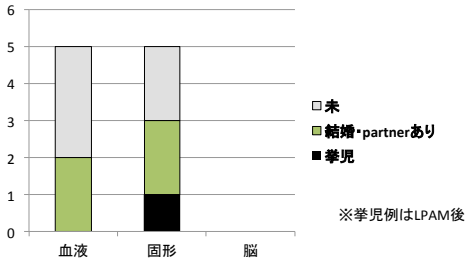


図２. 小児がん女性長期生存者の性腺障害の頻度

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３）。



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３. 小児がん女性長期生存者の婚姻・挙児情報

（２）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%）であった。

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。

これらの内分泌障害は、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（図４）。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。

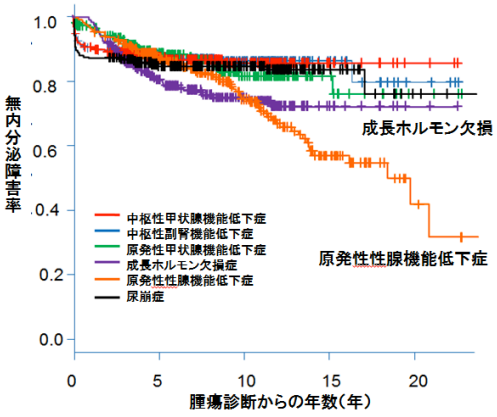


図４：国立成育医療研究センターの小児がん経験者における無内分泌障害率

（3）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性がある。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問診票を検討した。

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 10g/m2 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は選択していなかった。

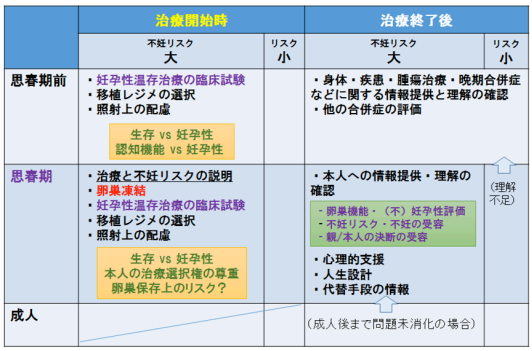
12-29 歳では妊娠出産の現実性が低いが漠然と不安を有していること、30 歳以上で現実性は増すものの、不妊の受容が困難であったり、2 例で身体・経済状態は良好だが具体的な予定がないために卵子温存を希望するなど、現在の社会情勢を反映する様子がうかがえた。

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。

D． 考察

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２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。

表２：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



E．健康危険情報

なし

F．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

2）松本公一　AYA 世代、小児がんに対する対策 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

3）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

G．知的財産権の出願・登録状況

なし